

**FUNKTIONELLE VERÄNDERUNGEN DER
KORONARARTERIEN BEI HYPERTONIE**

**Ein Vergleich von spontan hypertonen Ratten
mit Wistar-Kyoto Ratten**

JOSEF STEINDL

1986



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554808_0059

Aus der Medizinischen Klinik I; Klinikum Großhadern, der Universität
München
Vorstand Prof. Dr. Riecker

FUNKTIONELLE VERÄNDERUNGEN DER KORONARARTERIEN
BEI HYPERTONIE

Ein Vergleich von spontan hypertonen Ratten mit
Wistar - Kyoto Ratten

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Josef Steindl
aus
Antwort/Endorf
Jahr
1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter : Prof. Dr. B. E. Strauer

Mitberichterstatter : Prof. Dr. G. Riecker
Prof. Dr. K. Theisen

Dekan : Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 10.02.1987

MEINEN ELTERN

INHALTSVERZEICHNIS DER DOKUMENTATION DES BILBERTS II

EIN VERGLEICH VON SPONTAN HYPERTENSIVEN RATTEN MIT WISTAR - KYOTO RATTEN

Inhaltsverzeichnis

- 1 Einleitung
 - 1.1 Klinische Daten zur essentiellen Hypertonie
 - 1.2 Die spontan hypertensive Ratte als Tiermodell der menschlichen Hypertonie
 - 1.3 Neue Untersuchungsmethodik für isolierte Widerstandsgefäße
 - 1.4 Ziel der Arbeit
- 2 Methodik
 - 2.1 Versuchstiere
 - 2.2 Präparation und Meßinstrumente
 - 2.3 Gefäßparameter
 - 2.4 Lösungen und Medikamente
 - 2.5 Versuchsprotokoll
 - 2.6 Statistik

- 3 Ergebnisse
 - 3.1 Daten zu den Versuchstieren
 - 3.2 Wandspannung koronarer Widerstandsgefäße in Abhängigkeit von der Kalium - Konzentration
 - 3.3 Maximale Kontraktions - und Dilatationsfähigkeit der Koronar - segmente von SHR und WKY
 - 3.4 Wirkung verschiedener Calcium - Konzentrationen auf das Kon - traktionsverhalten von SHR und WKY
 - 3.4.1 Vergleich der Dosis - Wirkungs - Kurve von Calcium zwischen SHR und WKY
 - 3.4.2 Vergleich der Dosis - Wirkungs - Kurven bei Kalium - Stimula - tion und Methoxamin - Stimulation
 - 3.5 Wirkung des Calciumantagonisten Nifedipin auf die Kontraktion bei Kalium - und Methoxaminstimulation
 - 3.5.1 Dosis - Wirkungs - Kurve von Nifedipin bei Kalium - Kontraktion
 - 3.5.2 Dosis - Wirkungs - Kurve von Nifedipin bei Methoxamin - Kon - traktion
 - 3.6 Alpha 1 - Rezeptorenstimulation der Koronargefäßsegmente
- 4 Diskussion
 - 4.1 Parameter der Versuchstiere
 - 4.2 Dosis - Wirkungs - Kurve von Kalium bei koronaren Widerstands - gefäßen

- 4.3 Maximale Kontraktions - und Dilatationsfähigkeit der Koronar -
segmente von SHR und WKYR
- 4.4 Die Aktivierung der Koronargefäße von SHR und WKYR durch
Calciumionen
 - 4.4.1 Extrazelluläre Calciumaktivierung auf alpha 1 - Stimulation
 - 4.4.2 Calcium - Sensitivität von SHR - bzw. WKYR - Koronararterien
 - 4.4.3 "Calcium-Paradox"
- 4.5 Wirkung von Nifedipin auf koronare Widerstandsgefäße
 - 4.5.1 Wirkung von Nifedipin auf eine IOC - vermittelte Kontraktion bei SHF
und WKYR
 - 4.5.2 Wirkung von Nifedipin auf eine IOC - vermittelte Kontraktion bei SHF
und WKYR
- 4.6 Alpha - Rezeptorenstimulation von Koronararterien
 - 4.6.1 Fehlende Kontraktion koronarer Widerstandsgefäße auf Noradrenalin
 - 4.6.2 Alpha 1 - Rezeptorenstimulation mit Bethoxamin
 - 4.6.3 Dosis - Wirkungs - Kurve von Bethoxamin
- 5 Zusammenfassung
- 6 Literaturverzeichnis

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

Ca	Calcium
CaA	Calciumantagonist
DWK	Dosis - Wirkungs - Kurve
ECR	Extrazellulärraum
EH	Essentielle Hypertonie
FuRa	Futtermasse
ICR	Intracellulärraum
K	Kalium
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAL	Latus interventricularis anterior
L	mol/l
NA	Noradrenalin
Na	Natrium
PGF	Prostaglandin
PC	Potential - abhängige Calciumkanäle
RC	Rezeptor - abhängige Calciumkanäle
SHR	Spontan hypertone Ratte
TFR	Totaler peripherer Widerstand
WYF	Wistar - Kyoto - Ratte

1.1 Klinische Daten zur essentiellen Hypertonie

Durch die hohe Morbidität (derzeit ca. 9 Millionen in der Bundesrepublik Deutschland) und Gesamtletalität (1982/83 ca. 20 - 25 %) der Bevölkerung an Bluthochdruck gewinnt die Erkennung und Behandlung der essentiellen Hypertonie große klinische Bedeutung (91).

Besonders tragen die Veränderungen am Herzen (konzentrische und exzentrische Hypertrophie - Ventrikeldilatation - Abnahme der Myokardkontraktilität - Herzinsuffizienz) und an den Koronararterien (Mikro -/ Makroangiopathie - Abnahme der Koronarreserve - Koronarinsuffizienz - Myokardinfarkt - Herzinsuffizienz) sowie Herzrhythmusstörungen zur hohen Komplikationsrate bei.

Die EH ist eine multifaktorielle Erkrankung, bei der genetische Faktoren eine entscheidende Rolle spielen (26). Im Manifestationsstadium ist die EH charakterisiert durch ein normales Herzminutenvolumen bei erhöhtem totalen peripheren Widerstand.

Eine wesentliche Ursache des erhöhten Risikos kardialer Komplikationen bei EH ist die selbst bei normalen Koronarangiogrammen von 5 auf 3 reduzierte Koronarreserve. Bei begleitender MHA nimmt die Koronarreserve weiter ab (Abb.1) (87,88,92). Schon bei jugendlichen Hypertonikern ist die Koronarreserve deutlich reduziert (72,91,88). Die Einschränkung der Koronarreserve kann durch verschiedene Faktoren bedingt sein:

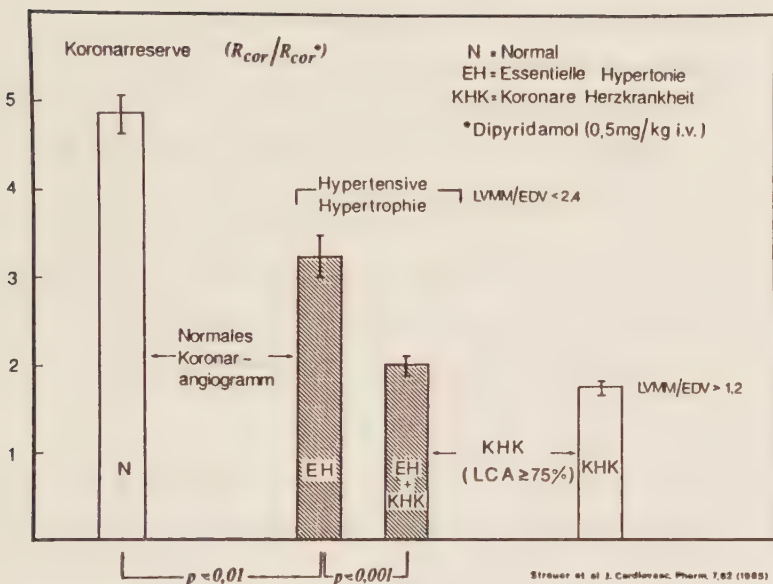


Abb. 1: Koronarreserve bei Normalfunktion, bei essentieller Hypertonie ohne Koronarstenosierungen, bei EH mit Koronarstenosierungen und bei normotoner koronarer Herzkrankheit. Beachte die deutliche Einschränkung bereits bei den essentiellen Hypertonikern mit koronarangiographisch normalem Koronarangiogramm.

1. Eine Karifikation des Gefäßbettes, d.h. eine Reduktion der Anzahl parallel geschalteter Gefäße (45).
2. Eine Lumeneinengung der Gefäße (23,24,28,79) durch
 - a. Myokardhypertrophie mit inadäquaten Gefäßwachstum
 - b. Mediahypertrophie und/oder -hyperplasie mit Gefäßlumeneinengung
 - c. Verminderung des Lumens in relaxiertem Zustand durch Veränderungen der Gefäßstruktur, wie z.B. bei Bindegewebsproliferation mit Vergrößerung der Gefäßstiffness
 - d. erhöhten Sympathikotonus und/oder erhöhte humorale Aktivierung
 - e. Veränderung der elektronechanischen Kopplung der Muskelzelle, wie z.B. durch Zellmembranschädigung, durch erhöhte Transmittersensitivität oder veränderte Calciumsensitivität
3. Eine erhöhte Blutviskosität (55,90).
4. Eine Veränderung des zellulären Wassergehalts (94).

Das Augenmerk dieser Arbeit richtet sich auf die sogenannte "vasale Komponente" der Hypertonie (Punkte 2b - e) mit dem Ziel funktionelle Veränderungen als Ursache der hypertensiven Mikroangiopathie am Koronarsystem aufzudecken. Unter diesem Gesichtspunkt wurden bisher hauptsächlich Arbeiten an mesenterialen Widerstandsgefäßen durchgeführt mit dem Ergebnis einer erhöhten Ansprechbarkeit der postsynaptischen alpha - Rezeptoren (3,39,54,65,113).

Eineben existieren jedoch auch Veröffentlichungen über weitgehend unveränderte (2,35,56) bzw. verminderte (80,84) Sensitivität der glatten Gefäßmuskulatur von SHR gegenüber WKY auf KA.

Besonders in letzter Zeit wird eine möglicherweise veränderte Calciumsensitivität der glatten Gefäßmuskulatur bei Hypertonie diskutiert (6).

Calcium gilt als wesentlicher Mediator von Gefäßkonstriktion und Gefäßtonus.

Sowohl durch Rezeptorenerregung (z.B. mit KA) als auch durch Depolarisation (z.B. durch erhöhte extrazelluläre Kaliumkonzentration) kann eine Erhöhung von freiem intrazellulärem Calcium, und damit eine Vasokonstriktion ausgelöst werden. Diese Calciumverschiebungen können über verschiedene Wege ablaufen:

Freisetzung von Calcium aus intrazellulären Speichern,

Öffnung von Rezeptor-abhängigen Calciumkanälen

Öffnung von Potential-abhängigen Calciumkanälen

Für erhöhte Calciumsensitivität bei H (25,63,64,66) käme somit sowohl eine pathogenetische als auch eine kausaltherapeutische Bedeutung (Therapie mit Calciumantagonisten) zu.

1.3 Die spontan hypertensive Ratte als Tiernode der menschlichen Hypertonie

Für das Studium der Grundlagen und der Aufstellung theoretischer Ansätze der Hochdruckentwicklung ist es erforderlich, mit einem Tiernode zu arbeiten. Trotz einiger Kritiken (57) ist zur Zeit das beste Node der menschlichen HH die spontan hypertensive Ratte (SHR), die aus der Wistar - Kolonie entwickelt wurde (71). Ihr Vorteil gegenüber anderen Nodeen, wie z.B. den renal - oder neurogen - induzierten Hypertonieformen, wird durch folgende Faktoren begründet (50,63,92)

- a. Die Entwicklung des Hochdrucks verläuft langsam und ohne ursächliche Organerkrankung
- b. Die Vererbung verläuft polygen
- c. Der totale periphere Widerstand ist im Manifestationsstadium erhöht
- d. Die Koronarreserve ist eingeschränkt
- e. Bei umweltbedingter Disposition wie Stress oder hoher Kochsalzzufuhr tritt eine Verschlechterung der Hypertonie ein.
- f. In die Frühphase sind ursächlich neurale Faktoren involviert
- g. Es besteht eine erhöhte Gefäßreaktivität

Neben diesen Punkten ist es für das Studium der Pathophysiologie der Koronargefäßveränderungen vorteilhaft, daß bei den SHR eine reine hypertensive Mikroangiopathie ohne Überlappung durch eine KHK vorliegt.

1.4 Neue Untersuchungsmethodik für isolierte Widerstandsgefäße

Zur Untersuchung der "vasalen Komponente" der H₂O-Müssen aus dem Gefäßbett diejenigen Gefäßabschnitte ausgewählt werden, die den größten Teil zum totalen peripheren Widerstand beitragen. Funktionelle Untersuchungen über isolierte hypertensive koronarwiderstandsgefäße waren bisher methodisch nicht möglich, weshalb die Ergebnisse aus anderen Gefäßprovinzen übernommen werden. Es zeigte sich, daß etwa 70 % des präkapillären Druckabfalls in den Arterien von SLR und WKYR stattfindet, deren Durchmesser zwischen 100 und 500 μ m liegt (5,34).

Mulvany & Halpern entwickelten eine neue Methode zur Untersuchung isolierter Widerstandsgefäße bei erhaltenem Lumen: die Gefäßsegmente werden zwischen 2 durchs Lumen geführten Drähten aufgespannt (66). Gegenüber anderen Untersuchungstechniken (Perfusionsmethode, "spiral strip" Methode) bietet diese Methode einige Vorteile:

- a. Spannungsänderungen von Einzelgefäßen können direkt gemessen werden
- b. Umgehung des Problems der Gefäßheterogenität im Gefäßbett
- c. geringstmögliche Traumatisierung der Gefäße unter Erhaltung ihrer Geometrie

Bei Anwendung dieser Methode bei isolierten Koronargefäßsegmenten kommt als weiterer Vorteil hinzu, daß der Myokardfaktor des Koronarwiderstands keine Rolle mehr spielt.

1.5 Ziel der Arbeit

Zur Abklärung der Mechanismen, die zu hypertensiven Mikrozirkulationsstörungen führen, sind morphologische und funktionelle Studien isolierter Widerstandsgefäße sinnvoll; letzteres soll mit dieser Arbeit erfolgen, und zwar mit den Fragestellungen:

1. Welchen Einfluß hat die extrazelluläre Kalium - Konzentration auf den Koronargefäßtonus?
2. Ist die maximale Kontraktion- und Dilatationskapazität von EIR gegenüber MYR verändert?
3. Ist die Ansprechbarkeit der Koronararterien bei Hypertonie auf Calcium bei verschiedenen Aktivierungswegen, d.h.
 - a. bei $\alpha 1$ - induzierter und
 - b. bei Kalium - induzierter Kontraktion verändert?
4. Ist die Wirksamkeit von Nifedipin auf die Gefäßdilatation bei Hypertonie während
 - a. $\alpha 1$ - Stimulation bzw.
 - b. Kalium - Stimulation verändert?

5. Haben die koronaren Widerstandsgefäße von SHR eine veränderte α_1 -
Rezeptorensensitivität im Vergleich zu WKYR?
6. Welche Bedeutung kommt diesen Faktoren zur Erklärung der reduzierten
Koronarreserve bei hypertoner Hypertrophie zu?

2.1 Versuchstiere

Insgesamt wurden für diese Arbeit 204 männliche Fatten - 94 WYF, 96 SHF und 14 FuFa - im Alter von 5 bis 60 Wochen verwendet (Tab. 1). Spätestens mit einem Alter von 19-23 Wochen ist der minimale Koronarwiderstand, ein Maß für die Koronarreserve, bei SHF signifikant gegenüber WYF erhöht (50).

Alle Tiere wurden von den Firmen "Mädöring", Schweiz, und "Ivanovas", FRG, bezogen und mit Wasser und standardisiertem Greßfutter gefüttert. Die Bestimmung der systolischen Blutdruckwerte und der Herzfrequenz erfolgte mit der "tail - cuff" - Methode in leichter Äthernarkose (75). Das Herzgewicht wurde als "relatives Feuchtgewicht" leider kammern, d.h. ohne Vorhöfe und Aorta, in mg/g Körpergewicht ausgedrückt.

Ratte	Alter	HF	RR	aHG	rHG	Gefäßdurchmesser bei 100 mmHg		
						I	II	III
WKYR	5-10	390 (1)	140 (1)	0.34+0.04 (10)	3.09+0.13 (10)	229+1 (2)	149+11 (5)	—
	11-21	403+14 (7)	129+5 (7)	0.84+0.04 (3)	3.20+0.57 (3)	353 (1)	299+31 (3)	208+27 (6)
	19-23	449+17 (27)	116+3 (26)	0.87+0.02 (30)	2.49+0.09 (19)	—	—	270+9 (28)
	über 23	327+2 (3)	122+6 (3)	0.87+0.12 (3)	2.43+0.16 (3)	—	372 (1)	301+38 (2)
	5-10	410+10 (2)	180 (1)	0.50+0.05 (10)	3.43+0.11 (10)	—	122+12 (4)	—
SHR	11-21	394+21 (6)	197+13 (6)	1.07+0.01 (3)	4.31+0.73 (3)	—	252+11 (2)	147+17 (8)
	19-23	422+11 (30)	191+5 (27)	1.19+0.03 (34)	3.83+0.12 (25)	—	—	268+9 (32)
	über 23	360+12 (3)	237+8 (8)	1.15+0.08 (3)	3.50+0.33 (3)	—	—	248+16 (3)

* p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.005; **** p<0.001;

Tab. 1: Charakterisierung der verwendeten Ratten durch Alter (Wochen), Herzfrequenz (min^{-1}), systolischen Blutdruck (mmHg), absolutes Herzfeuchtgewicht (g), relatives Herzgewicht (= Herzfeuchtgewicht/Körpergewicht) und den Gefäßdurchmesser bei einem effektiven transmuralen Druck von 100 mmHg für die Abschnitte I-III bei 111 Ratten. Mittelwerte $\pm$ SEM (n).

2.2 Präparation und Meßinstrumente

Bei den Tatten wurde während Äthernarkose der Blutdruck, die Herzfrequenz und das Körpergewicht gemessen; anschließend wurde der Thorax eröffnet und das Herz entnommen. Sofort danach wurde das Gefäßsystem des Herzens über die Aorta retrograd durchspült, um restliches intrakoronares Blut zu entfernen. Zur weiteren Präparation wurde das Herz in einer mit eisgekühlter Ringerlösung gefülltem Becken unter ständiger Fegasung mit 95 % Sauerstoff und 5 % Kohlendioxid fixiert.

Vir entwickelten eine neue, standartisierte, reproduzierbare Präparationsmethode zur Entnahme des Ramus interventricularis anterior der linken Koronararterie.

Mit Hilfe eines binokularen Mikroskops (Lissektionsmikroskop, Zeiss) wurde nach Entfernung des restlichen Bindegewebes, der Vorhöfe und des übriggebliebenen Stumpfes der Arteria pulmonalis der Abgang der linken Koronararterie aufgesucht und die IAD mit ihren Seitenästen freigelegt. Trotz einer gewissen Variabilität des Koronargefäßbettes ergab sich bei MAYE, EHR und FuPa ein vergleichbarer Gefäßverlauf, der eine Einteilung in vier Abschnitte (I - IV) erlaubte, wodurch die Entnahmestelle des Gefäßzylinders standartisiert werden konnte (Abb. 2). Zur funktionellen Untersuchung wurden ausschließlich Gefäßsegmente vom Abschnitt III ausgewählt (Segmente nach Abgang des zweiten Diagonalasts). Zum einen waren dies die kleinsten Gefäßabschnitte, die zuverlässig ohne Gefäßtraumatisierung freipräpariert werden konnte und zum anderen entsprachen sie mit 215 - 321 μ m denjenigen Durchmessern, die am meisten zum totalen peripheren Widerstand beitragen (siehe Kap. 1.4).

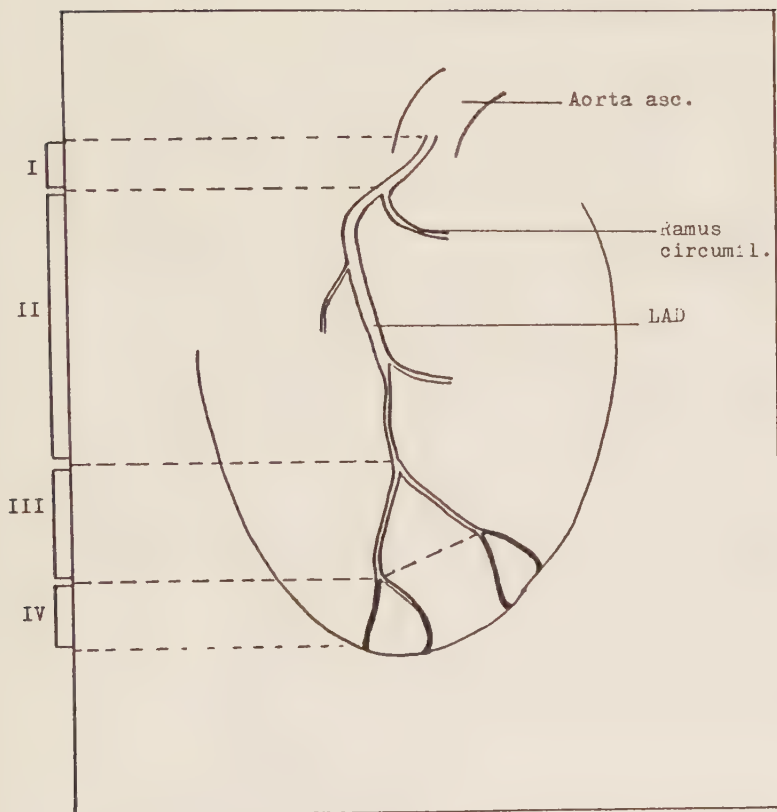


Abb.2 :

Schematischer Gefäßverlauf der linken Koronararterie mit der Einteilung in die Abschnitte I bis IV.

Der von Tyokard freipräparierte Gefäßzylinder (1.0 - 1.8 mm lang) wurde in eine Myographenkammer (60) gebracht, wo vorsichtig zwei Drähte mit einem Durchmesser von je 40 µm durch das Lumen geführt wurden. Diese beiden Drähte wurden daraufhin an zwei Haltevorrichtungen befestigt (Abb. 3).

Dabei konnte über die eine, bewegliche Halterung mittels einer Mikrometerschraube der Abstand zwischen den Drähten eingestellt und über die andere, fixierte die Zugkraft (T) bzw. deren Änderung mit Hilfe eines Kraftaufnehmers gemessen und auf einem geeichten Schreibgerät (Kipp & Zonen, Mikrograph ED 6) aufgezeichnet werden. Die bisher beschriebenen Versuchsschritte nahmen etwa 45-75 Minuten in Anspruch. In der Myographenkammer können jeweils zwei Versuche parallel durchgeführt werden. Während der Versuchsdurchführung war die Kammer zur Vermeidung von Verdunstung und Konzentrationsänderung in der Lösung mit einer Flexiglasscheibe abgedeckt und die Temperatur auf einen Bereich von 37 ± 0.5 °C eingestellt. Die jeweilige Lösung konnte mit einem Gasgemisch aus 95 % Sauerstoff und 5 % Kohlendioxid begast und über einen externen Zufluß mittels eines Trichters und zwei Absaugstutzen ausgetauscht werden. Die Temperatur und der Drahtinnenabstand wurden digital gemessen (Hersteller: J. Pedersen, Aarhus, Dänemark).

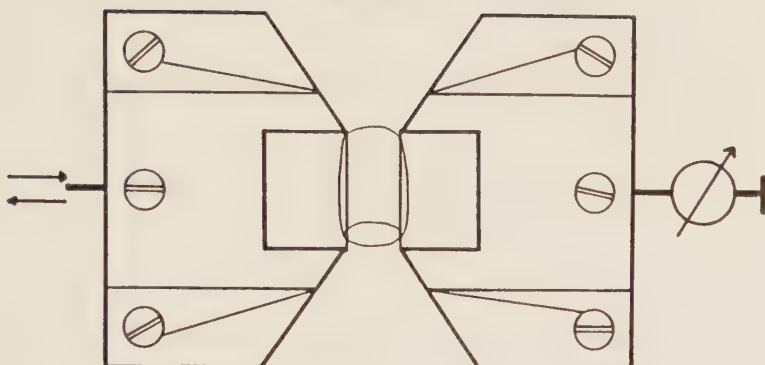


Abb. 3: Myograph von Mulvany u. Halpern.
Links im Bild die mittels einer Mikrometerschraube verstellbare Halterung und rechts die mit einem Kraftaufnehmer verbundene Halterung zur Messung der Zugkraft. In der Mitte der Abbildung ist das isolierte Gefäßsegment, durch das 2 Drähte gezogen sind, aufgespannt.

2.3 Gefäßparameter

Zur Standardisierung der Wandspannung der einzelnen Gefäße wurde nach Aufnahme von Kraft - Radiuskurven der Gefäßumfang berechnet, der einem transmuralen Druck von 100 mmHg entspricht (L_{100}).

Die Beziehung zwischen transmuralen Druck und Wandspannung ergibt sich aus dem Laplace-Gesetz (Gl.1).

$$\text{Gl. 1: } p = T/R; \quad \text{mit } T = \text{Wandspannung}$$

$$R = \text{Radius}$$

$$p = \text{transmurale Druck}$$

Über eine schrittweise Dehnung der Gefäßsegmente zu Beginn jeden Versuchs ergab sich durch Zuordnung der jeweiligen Wandspannung T_i (Gl. 2) zum entsprechenden inneren Umfang L_i (Gl. 3) eine Kraft - Radius - Kurve. Nach Logarithmierung der Werte und Errechnung einer Regressionsgeraden (Gl. 4) konnte L_{100} bestimmt werden, wozu ein Tischrechner (Hewlett Packard III - 97) verwendet wurde.

$$\text{Gl. 2: } T_i = F_i/2g; \quad \text{mit } F = \text{Kraft}$$

$$g = \text{Gefäßsegmentlänge}$$

$$\text{Gl. 3: } L_i = (\pi + 2)/d + f_i; \quad \text{mit } d = \text{Frahldurchmesser} = 40 \mu\text{m}$$

$$f = \text{innerer Frahtabstand}$$

$$\text{Gl. 4: } f(L) = 2 \times \lambda \times \exp^{(L \times L)} / E_{100};$$

mit $E_{100} = 100 \text{ mmHg}$

λ, Γ = Faktoren bei L_i und T_i

2.4 Lösungen und Medikamente

Bei den Versuchen kamen vier verschiedene Basislösungen zur Anwendung:

a. Ringer - Lösung (R - Lösung)

b. kaliumreiche Lösungen mit 40 mM Kalium (40 K - Lösung) und

c. 123 mM Kalium (123 K - Lösung)

d. calciumfreie - Lösung (Cafr - Lösung)

(zur Herstellung der Verdünnungsreihe für die Ca - Sensitivitäts -
bestimmung wurde EGTA, das freie Ca - Ionen im ECF bindet, weg -
gelassen)

Die Zusammensetzung der einzelnen Lösungen ist in Tabelle 2 aufgelistet, wobei
mit Ausnahme von EGTA (Serva, Feinchemie Heidelberg) alle aufgeführten
Bestandteile von der Firma Merck, Darmstadt, stammen.

Als Lösungsmittel wurde Aqua bidest. verwendet.

Jede Basislösung wurde maximal zwei Wochen lang verwendet und zwischen den
Versuchen im Kühlschrank aufbewahrt.

	R-Lösung	40K ⁺ -Lösung	123K ⁺ -Lösung	Cafr-Lösung
NaCl	119	83	-----	119
KCl	4.7	40	123	4.7
CaCl ₂ 2H ₂ O	2.5	2.5	2.5	-----
MgSO ₄ 7H ₂ O	1.2	1.2	1.2	1.2
NaHCO ₃	25	25	25	25
KH ₂ PO ₄	1.2	1.2	1.2	1.2
EDTA	0.03	0.03	0.03	0.03
EGTA	-----	-----	-----	0.1
Glucose	5.5	5.5	5.5	5.5

Tab. 2: Zusammensetzung der verwendeten Basislösungen in mmol/l.

R-Lösung = Ringer-Lösung;

Cafr-Lösung = Calcium-freie-Lösung;

EDTA = Ethylendinitrotetraessigsäure;

EGTA = Ethylenglykol-bis(2-amino-ethylether)-N,N'-tetraessigsäure.

Die bei den Versuchen benutzten pharmakologischen Substanzen waren:

- Methoxamin x HCl: ein postsynaptischer α 1 - Rezeptorenagonist als wasserlösliche Leinsubstanz in Pulverform (Klin - Pharma, Darmstadt)(30,92).
- Nifedipin : ein Calciumantagonist als Leinsubstanz, ebenfalls in Pulverform (Payer AG, Wuppertal).

Da Nifedipin in dieser Form nicht wasserlöslich ist, wurde Dimethylsulfoxid (= DMSO; Firma Merck) und 0.9 % NaCl im Mischungsverhältnis von 1 : 1 verwendet. In Vorversuchen konnte eine signifikante Gefäßdilataion durch dieses Lösungsmittel ausgeschlossen werden.

Nifedipin lag somit als Stammlösung mit einer Konzentration von 10^{-4} l vor. Versuche mit Nifedipin und die Herstellung der Verdünnungsreihe wurde auf Grund seiner Lichtempfindlichkeit unter Lichtabschluß bzw. bei verdunkeltem Raum durchgeführt.

Alle Lösungen und Medikamente wurden durch Zugabe von HCl und Degasung mit einem O_2/CO_2 -Gemisch auf einen pH - Wert von 7.4 eingestellt.

2.5 Versuchsprotokoll

Vor jedem Versuch wurden die Gefäßsegmente mindestens 30 Minuten lang in Ringer - Lösung äquilibriert. Darauf erfolgte die Bestimmung der Kraft - Radius - Kurve zur Ermittlung der Gefäßparameter (siehe Kap. 2.3).

Nach Einstellung von jedem Gefäß auf den inneren Umfang 1.0 L₁₀₀ wurde die Gefäßmuskelfunktion qualitativ geprüft.

Nach Erreichen des Ruhetonus (= konstante Gefäßspannung, die sich bei Ringer - Lösung bei 1.0 L₁₀₀ eingestellt wurde) wurde nacheinander 40 bzw. 123 Kalium -

Lösung und Calciumfreie - Lösung zugegeben. Zwischen diesen Lösungen wurde mehrmals mit Ringer - Lösung gespült und die Einstellung des Ruhetonus abgewartet. Die Gefäßmuskelfunktion galt dann als ausreichend, wenn auf 40 bzw. 123 Kalium - Lösung eine Kontraktion, d.h. eine Spannungszunahme von 25 % und auf Calciumfreie - Lösung eine Dilatation, d.h. eine Spannungsabnahme von mindestens 5 % vom Ruhetonus erfolgte (Abb. 4). Die maximale Dilatation auf Cafr - Lösung wurde "Grundtonus" genannt.

Die Messung der jeweiligen Wandspannung erfolgte immer im Augenblick des Lösungswechsels.

Nach erneuter Einstellung des Ruhetonus begann der Versuchsabschnitt mit pharmakologischen Untersuchungen an den Gefäßsegmenten:

a) Koronarotonusregulierung durch verschiedene extrazelluläre

Kalium - Konzentration:

Die Bestimmung erfolgte durch sukzessive Erhöhung der K⁺ - Konzentration in 8 Schritten von 0 bis 123 mM mit einer Einwirkungsdauer von 2 Minuten pro Konzentration.

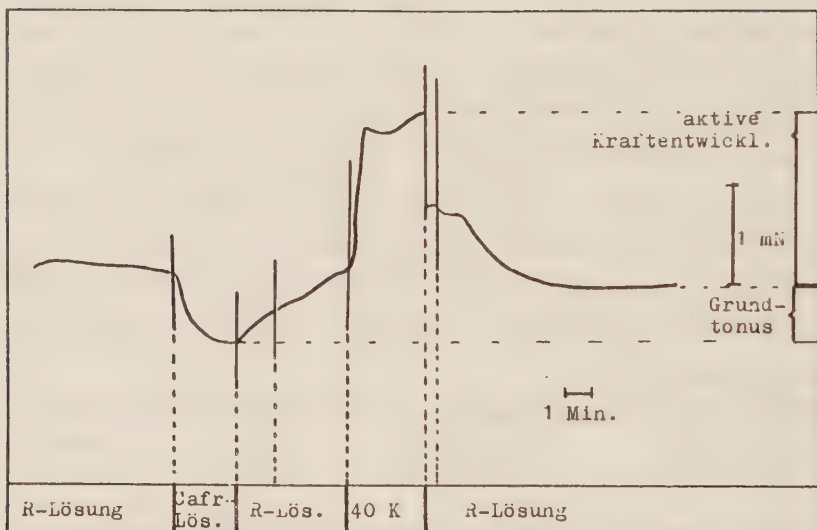


Abb. 4 : "Funktionsprüfung" eines WKYP-Gefäßsegments mit Cafr- und 40 K-Lösung. Die vertikalen Linien kennzeichnen den Zeitpunkt des jeweiligen Lösungswechsels.
 R-Lösung = Ringer-Lösung
 Cafr-Lösung = Calcium-freie Lösung
 40 K-Lösung = Lösung mit 40 mM Kalium-Konzentration

b) Maximale Kontraktion und Dilatation der Koronarsegmente:

Diese Untersuchung wurde wie die Gefäßmuskelfunktionsprüfung durchgeführt.

c) Calciumsensitivität der koronaren Widerstandsgefäße (Abb. 5):

Sie wurde geprüft bei Membrandepolarisation mit 40 K - Lösung und bei α_1 -Rezeptorenstimulation mit 10^{-4} M Methoxamin. Nach Einstellung des Grundtonus mit Calciumfreier - Lösung (+ECTA) wurde alle 4 Minuten in 8 Schritten die Konzentration von Ca von 0 - 2,5 mM erhöht.

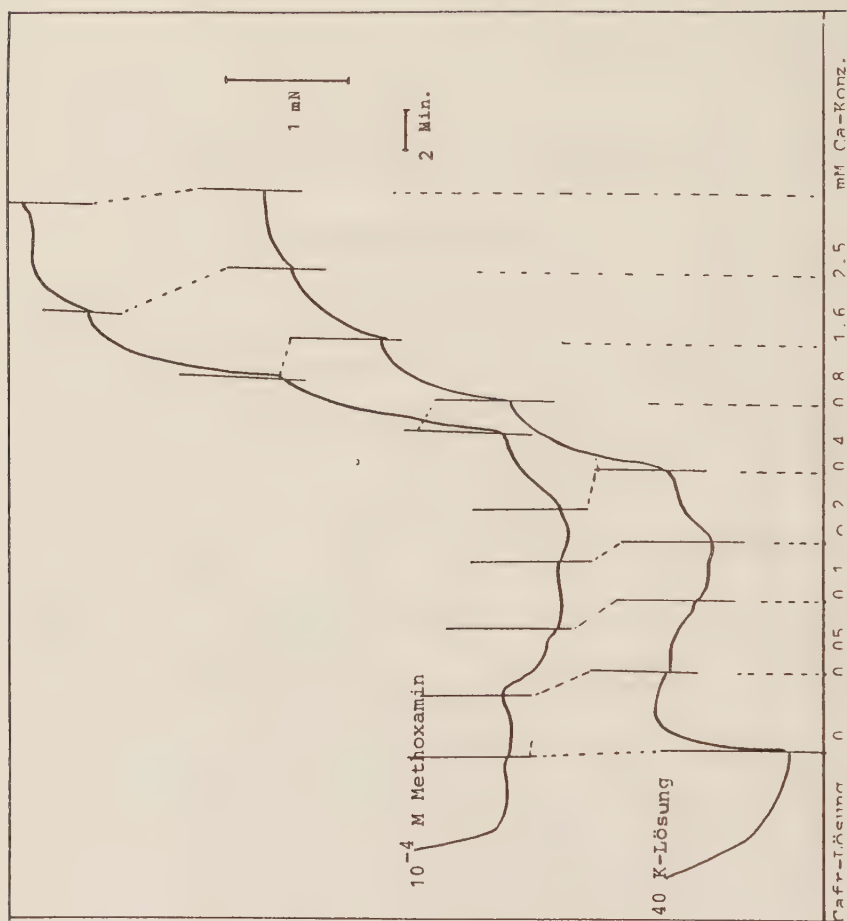
d) Ansprechbarkeit der Koronararterien auf Nifedipin:

Zur Aktivierung der Gefäße wurde wiederum eine Kontraktion mit 40 K - Lösung und mit 10^{-4} M Methoxamin ausgelöst und sukzessive die Konzentration von 10^{-10} M bis 5×10^{-4} M in 2 - minütigen Abständen erhöht. Der ersten Konzentration ging eine Kontraktion mit Kalium oder Methoxamin voraus. Nach jedem Versuch mit dem CaH wurde die Myographenkammer mit mehreren Litern Spülflüssigkeit gespült und mindestens 12 Stunden lang direkt mit Licht bestrahlt, um Nifedipin aus der Kammer auszuwaschen bzw. zu inaktivieren.

e) α_1 - Sensitivität der Gefäßsegmente

Die Bestimmung der kumulativen ED₅₀ erfolgte von 10^{-8} - 5×10^{-4} M Methoxamin in 13 Schritten zu je 3 Minuten.

Abb. 5: Aufzeichnung des
Kraftkurvenverlaufs
zur Erstellung einer
DWK für Calcium bei
Verwendung eines
WKYR - Gefäßsegments.



Bei allen Versuchen wurde die gemessene Kraft jeweils am Ende der Einwirkungszeit jeder Konzentration abgelesen.

Zum Vergleich von SHR mit WKYR wurde die kumulative Dosis - Wirkungs - Kurve, und daraus die Schwellendosis (Dosis, bei der gerade ein Effekt auftritt), die Maximaldosis und die ED_{50} (bei Nifedipin wegen seiner inhibierenden Wirkung IC_{50} genannt) als halbmaximale Wirkung einer Substanz bestimmt.

2.6 Statistik

Nach Prüfung der Variablen mit dem Kolmogoroff - Smirnov - Test auf Normalverteilung erfolgten die Signifikanzberechnungen nach dem Student's T - Test (53,77). Als Signifikanzniveau war $p < 0.05$ gefordert. Alle Ergebnisse sind, sofern nicht anders vermerkt, in Mittelwerte $\pm$ SEM angegeben.

3.1 Daten zu den Versuchstieren

WKYR und SHR mit einwandfreier Gefäßfunktion wurden auf Unterschiede der Herzfrequenz, des systolischen Blutdrucks, relativen Herzgewichts und Durchmessers bei 100 mmHg in vier Altersgruppen untersucht. Eine Aufteilung der Gefäßsegmente in die Abschnitte I - III ermöglichte einen Vergleich der jeweiligen Gefäßdurchmesser (Tab. 1).

Die Herzfrequenz war in allen Altersgruppen mit etwa 400/min gleich hoch. Der Blutdruck von SHR war bereits bei der Altersgruppe von 5 - 10 Wochen mit 160 mmHg erhöht, nahm jedoch noch bis zur höchsten Altersgruppe um etwa 30 % zu, während er bei den WKYR in allen Altersgruppen bei ca. 120 mmHg blieb. In den Altersgruppen ab 10 Wochen bestand ein signifikanter Unterschied zwischen dem systolischen Blutdruck von WKYR und SHR ($p < 0.005$).

Während das absolute Herzgewicht von SHR schon in der jüngsten Altersgruppe signifikant gegenüber WKYR erhöht war (5-10 Wo: 0.50g (SHR) / 0.34g (WKYR); 11-21 Wo: 1.07g (SHR) / 0.84g (WKYR); 19-23 Wo: 1.165g (SHR) / 0.87g (WKYR)) und die größte Zunahme zwischen 5 und 20 Wochen lag, blieb das relative Herzgewicht, das durch den Quotienten aus Herzfeuchtgewicht und Körpergewicht definiert ist, bei den SHR in allen Altersklassen etwa gleich und zeigte erst ab 19 Wochen einen signifikanten Unterschied zwischen WKYR und SHR ($p < 0.01$) (Abb. 6)

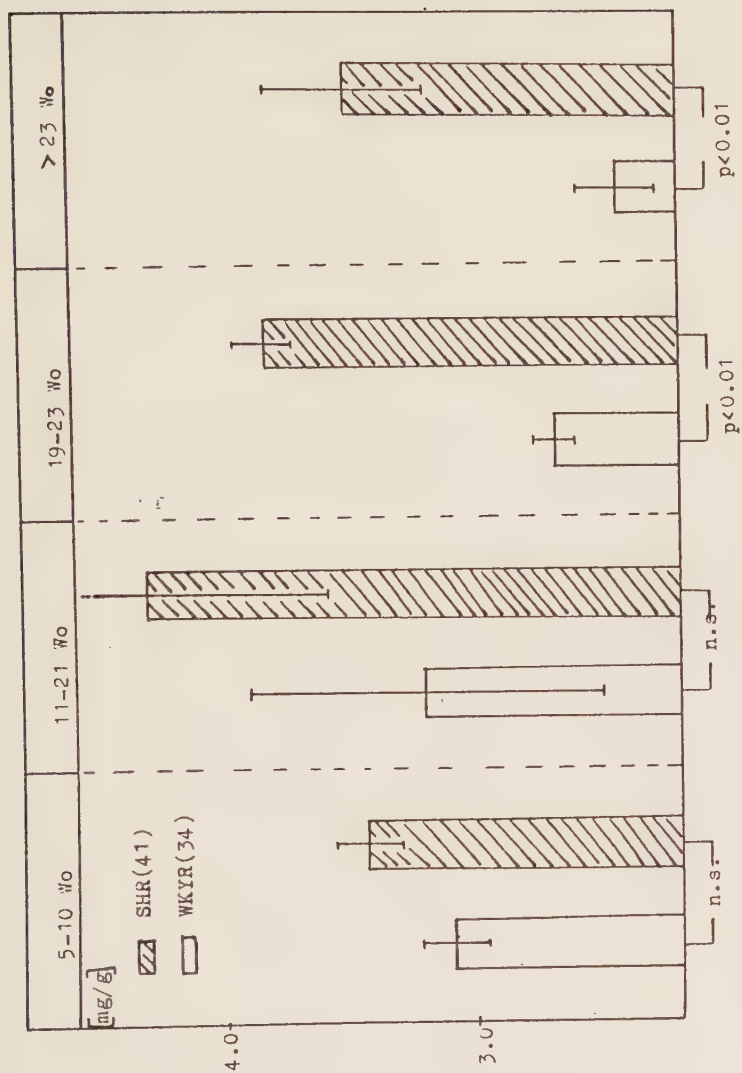


Abb. 6: Vergleich des relativen Herzgewichts (Herzgew./körpergew.) zwischen WKYR und SHR in verschiedenen Altersstufen. Mittelwerte $\pm$ SEM; (n); n.s. = nicht signifikant.

Der Durchmesser der Gefäßsegmente fällt, wie nicht anders zu erwarten ist, von proximalen zu distalen Abschnitten ab. Die Durchmesser der SHF-Gefäße sind dabei immer kleiner als die der WKY-Gefäße, ohne jedoch einen signifikanten Unterschied aufzuweisen (Abb. 7).

3.2 Wandspannung koronarer Widerstandsgefäße in Abhängigkeit von der Kalium - Konzentration

Bei konsekutiver Erhöhung der K - Konzentration in der Myographenkammer, die dem Extrazellulärraum entspricht, ergibt sich für den Tonus kleiner Koronararterien von WKY folgendes Bild:

Von 0 - 20 mM K - Konzentration fällt die Wandspannung kontinuierlich ab und erreicht bei 20 mM ihr Minimum. Ab 20 mM steigt der Gefäßtonus von WKY steil an bis zur höchsten Spannung bei 123 mM (Abb. 8). Setzt man die Veränderung der Wandspannung in Relation zur Differenz vom Tonus bei Finger - Lösung zum Tonus bei 123 mM - Lösung, so erhält man eine entsprechende Dosis - Wirkungs - Kurve mit der angenommenen maximalen Wirkung (= 100 %) bei 123 mM K - Konzentration und mit 0 % Wirkung beim Ruhetonus (= P-Lösung) (Abb. 9).

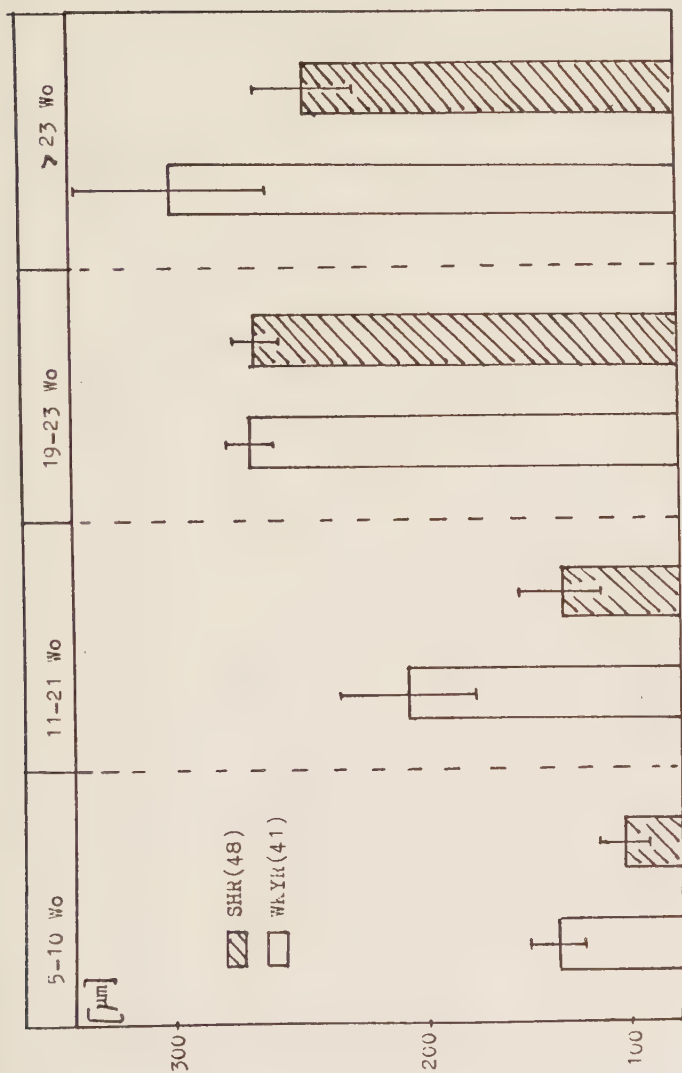


Abb. 7 : Vergleich der Gefäßdurchmesser bei einem effektiven transmuralen Druck von 100mmHg[μm] zwischen SHR und WKYR in verschiedenen Altersstufen.
Mittelwerte $\pm$ SEM; (n); kein signifikanter Unterschied.

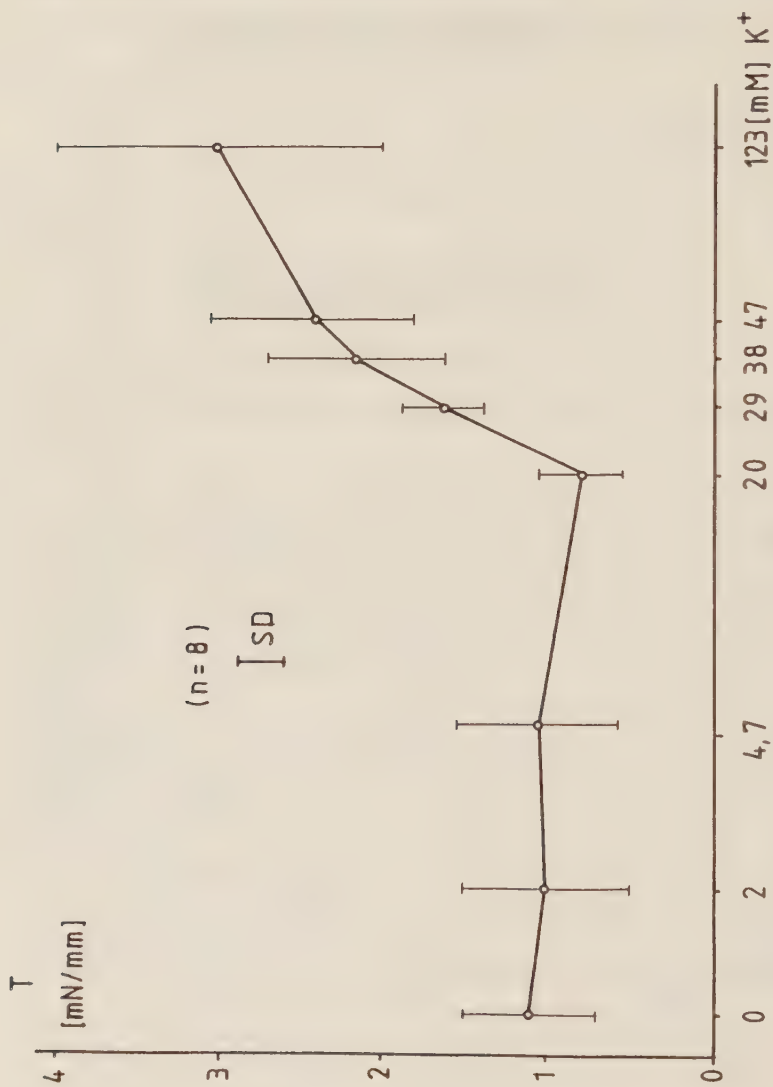


Abb. 8: Dosis-Wirkungs-Kurve für Kalium bei WKYR in Absolutwerten (mN/mm); Mittelwerte $\pm$ SD.

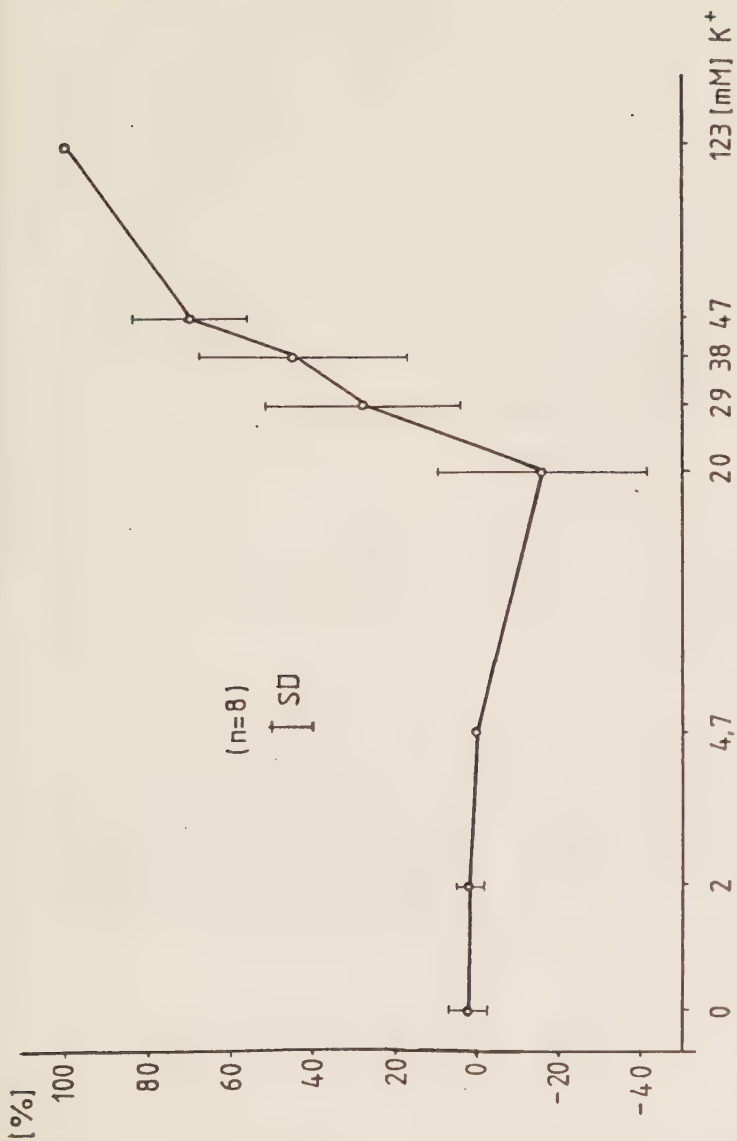


Abb. 9: Dosis-Wirkungs-Kurve für Kalium bei WKYR in Relativwerten. 0% = Ruhetonus;
100% = Kontraktion bei 123 mM K⁺; Mittelwerte + SD.

Dabei zeigt sich, daß bei K-Konzentrationen kleiner 2 mM eine minimale Kontraktion stattfindet. Bei K-Konzentrationen zwischen 4.7 mM und 23 mM dilatiert das Gefäßsegment bis ca. 1/5 des Ruhetonus (K - Lösung). Ab 23 mM kontrahiert das Koronargefäß auf Kalium, und erreicht bei 40 mM etwa 50 % der Kraftentwicklung von 123 mM. Wie die glatte Muskulatur vieler anderer Organe auch (6), zeigt die Gefäßmuskulatur von Koronararterien eine zweiphasige Kontraktion (Abb. 4), mit einer initialen schnellen, steilen Phase (phasische Komponente) und einen zweiten langsamen, flachen Spannungsanstieg (tonische Phase). Zwischen beiden Phasen findet ein geringer Tonusabfall statt. Zur Registrierung der jeweiligen Wandspannung bei einer bestimmten K - Konzentration wurde die Kraftentwicklung der tonischen, zweiten Komponente verwendet.

3.3 Maximale Kontraktions - und Dilatationsfähigkeit der Koronarsegmente von SHR und WKYR

In Vorversuchen die 123 K - Lösung von allen getesteten Substanzen die stärkste Kontraktion unter isometrischer Kraftmessung bei koronaren Widerstandsgefäßen auslöste, wurde dieses Prinzip zum Vergleich der maximalen Kontraktionskraft zwischen SHR und WKYR verwendet. Zur Messung der maximalen Dilatationsfähigkeit wurde die Kraftentwicklung bei Calciumfreier - Lösung herangezogen (60).

Der Ruhetonus, d.h. die Wandspannung unter Finger - Lösung bei $1.0 I_{100}$ ist bei WKYR mit 1.97 ± 0.22 nt/mm um 25 % höher als bei SHF mit 1.57 ± 0.13 nt/mm. Dagegen weisen SHF sowohl bei maximaler Kontraktion mit 2.76 ± 0.31 nt/mm bzw. maximaler Dilatation mit 1.47 ± 0.12 nt/mm eine höhere Wandspannung auf als WKYR mit 2.46 ± 0.21 bzw. 1.30 ± 0.19 nt/mm (Abb. 10). Somit ist die isometrische Krafterwicklung von SHF bei 123 Kalium - Lösung um 12 % und bei Calciumfreier - Lösung um 13 % höher als bei WKYR.

Die "aktive Wandspannung" als Ausdruck der Differenz der Krafterwicklung bei Calciumfreier - Lösung von der bei 123 Kalium - Lösung, zeigt bei SHF mit 1.29 nt/mm zwar einen 12-prozentigen höheren Wert als bei WKYR mit 1.16 nt/mm, aber ebenfalls keinen signifikanten Unterschied (Abb. 10).

Setzt man die errechneten Wandspannungen bei maximaler Kontraktion bzw. Dilatation in Relation zur Wandspannung des Ruhetonus, so ergibt sich bei 123 Kalium - Lösung für SHF ein Tonus von 177 ± 16 % bzw. bei Calciumfreier - Lösung von 90 ± 3 % des Ruhetonus im Vergleich zu 133 ± 9 % bzw. 66 ± 7 % bei WKYR (Abb. 11). Daraus wird ersichtlich, daß die koronare Regulationsbreite für SHF mit 75 ± 13 % nicht signifikant größer ist als für WKYR mit 61 ± 9 %.

Trotz der gleichen Regulationsbreite von SHF und WKYR ist der Regulationsbereich für koronare SHF-Gefäße zu höheren Drucken hin verschoben, während die relative Dilatationsfähigkeit von SHF gegenüber WKYR signifikant ($p < 0.05$) reduziert ist (Abb. 11).

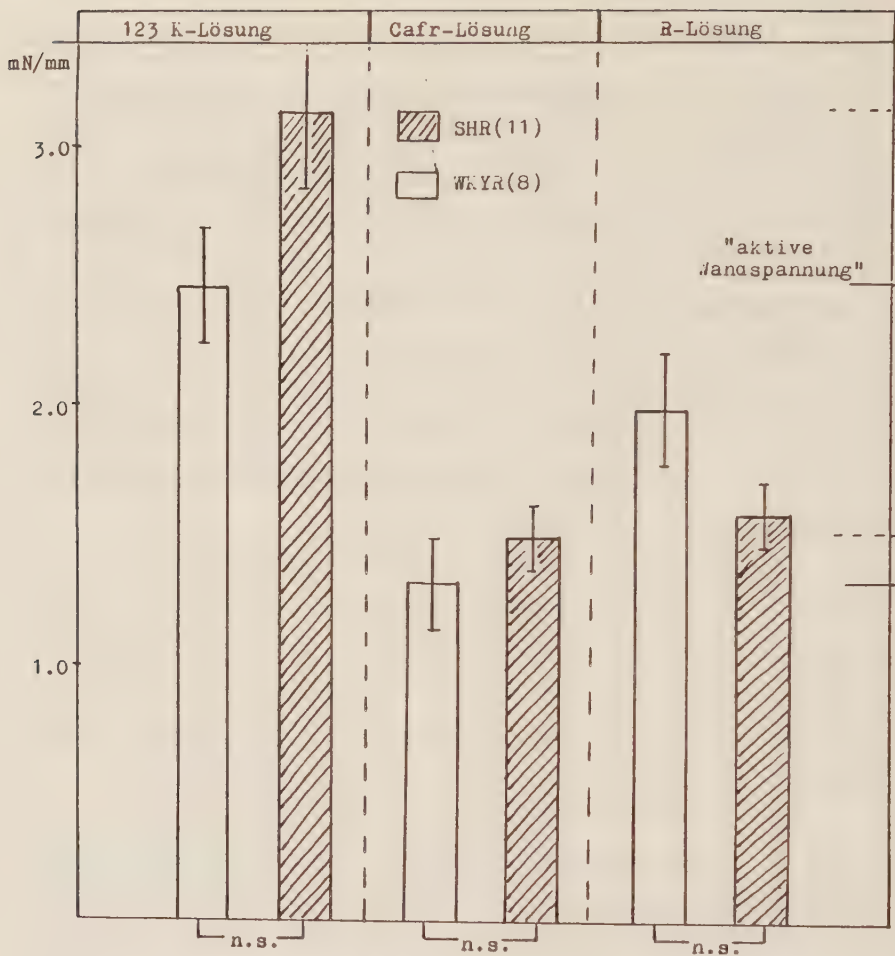


Abb. 10:

Wandspannung T bei 1.0 L_{CO} in mN/mm von WKYR und SHR bei Max. Kontraktion (123 K-L.), max. Dilatation (Cafr-L.) und R-Lösung. Mittelwerte $\pm$ SEM; (n); n.s. = nicht signifikant.

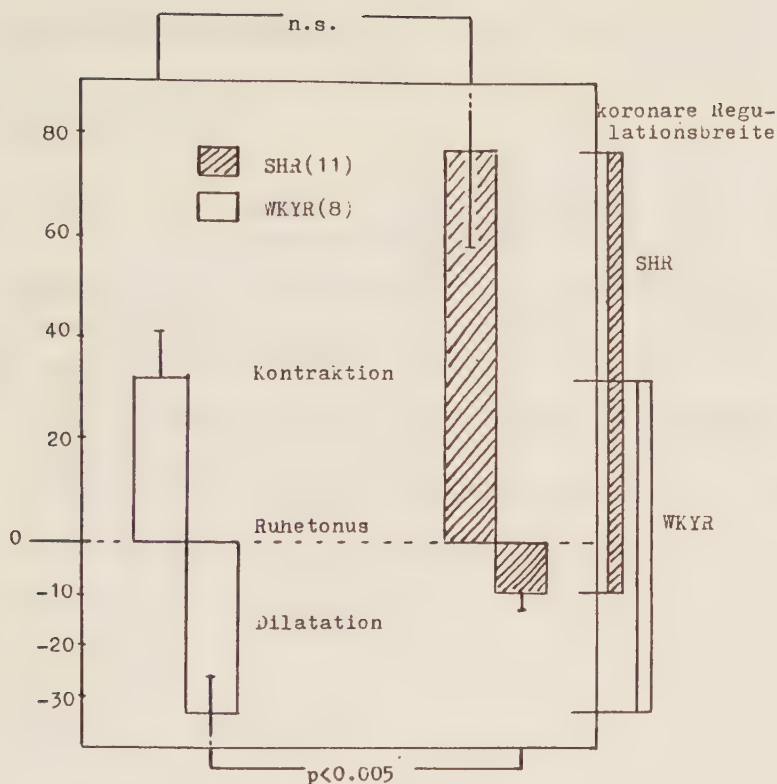


Abb. 11: Prozentuale Kontraktion (123 K-Lösung/R-Lösung in %) und prozentuale Dilatation (Cafr-Lösung/R-Lösung in %) von WKYR und SHR. Aus der Summe von Kontraktion und Dilatation ergibt sich die koronare Regulationsbreite. Die Dilatationsfähigkeit der SHR-Gefäße ist signifikant reduziert. Mittelwerte $\pm$ SEM; (n); n.s.=nicht signifikant.

3.4 Wirkung verschiedener Calcium - Konzentrationen auf das Kontraktions - verhalten von SHR und WKYR

Um extra- und intrazelluläre Ca-Ionen im Versuch erfassen zu können, wurden zwei verschiedene Wege der Kontraktionsauslösung beschritten.

Zum einen sollte durch Membrandepolarisierung mit einer hohen extrazellulären Ca-Konzentration von 40 mM über sogenannte Potential - abhängige Calciumkanäle (ICC) ein nach intrazellulär gerichteter Ca-Einstrom ausgelöst werden (9,42,100).

Zum anderen sollte durch Methoxamin in der maximalen Dosierung von 10^{-4} l über alpha-Rezeptorenerregung an der postsynaptischen Membran sowohl u.a. sogenannte Rezeptor - abhängige Calciumkanäle (RCC) aktiviert werden als auch intrazelluläre Ca-Ionen aus ihren Speichern (Endoplasmatisches Peticulum, Mitochondrien, Innenseite der Plasmamembran) mobilisiert werden (14,18,20,44,74,78,116).

3.4.1 Vergleich der Dosis - Wirkungs - Kurve von Calcium zwischen SHR und WKYR

Insgesamt kamen 6 Daten zur Abbildung. Es wurde a) eine Darstellung für prozentuale Werte gewählt, wobei eine 100 % Wirkung der höchsten Spannungsentwicklung bei 2,5 mM Ca - Konzentration und 0 % Wirkung der geringsten Spannung bei bestimmter Ca - Konzentration entspricht, und b) eine Darstellung für Absolutwerte (mV/mm).

Es wurden jeweils gleiche Aktivierungsformen, als Kalium-Kontraktion (WKY-K mit SHR-K) und Methoxamin-Kontraktion (WKY-M mit SHR-M) verglichen. Es erscheint sinnvoll, die Dosis - Wirkungs - Kurven in zwei Abschnitte zu unterteilen und diese gesondert darzustellen.

Bei der Calcium - Aktivierung ab 0,2 mM Ca-Konzentration ergibt sich sowohl für die Dosis - Wirkungs - Kurven bei Absolutwerten (Abb. 12) als auch bei Prozentwerten (Abb. 13 und 14) weder für die submaximale Kalium-Kontraktion, noch für die maximale Methoxamin-Kontraktion ein signifikanter Unterschied zwischen WKY und SHR.

Da bei einer Ca-Konzentration von 2,5 mM noch kein maximaler Effekt auf eine Kontraktion ausgeübt wird, eine höhere Ca-Konzentration aber wegen der geringen Löslichkeit von Ca sehr schwierig ist, wird 2,5 mM als 100 % Wirkung angesetzt. Somit läßt sich auch eine ED_{50} , d.h. eine halbmaximale Wirkung, als Maß der Ca-Sensitivität angeben. Des weiteren ist der Vergleich dieser Ergebnisse mit denen anderer Autoren (63), die bei gleicher Maximalkonzentration die Ca-Sensitivität ebenfalls mit der ED_{50} charakterisieren, möglich.

Auch die Ca-Sensitivität ist zwischen SHR und WKY nicht unterschiedlich (WKY-K mit 0,63 mM (3,20) und SHR-K mit 0,76 mM (3,12); WKY-M mit 0,65 mM (3,10) und SHR-M mit 0,79 mM (3,07); in Männern $\log Ca-ED_{50}$ nach Mulvany (65)) (Abb. 15).

In einer Dosis - Wirkungs - Kurve geht die niedrigste Konzentration einer Substanz mit der kleinsten Wirkung einher; nicht so aber bei den Ca - Dosis - Wirkungs - Kurven. Wie Abbildung 12 repräsentativ zeigt, kommt es nach 5-8 Minuten in Calciumfreier-Lösung (ohne ICF) zu einer leichten Kontraktion unter 40 mM Kalium. Diese leichte Kontraktion in Cafr-Lösung kann auch durch Methoxamin erzielt werden (vgl. dazu Abb. 5).

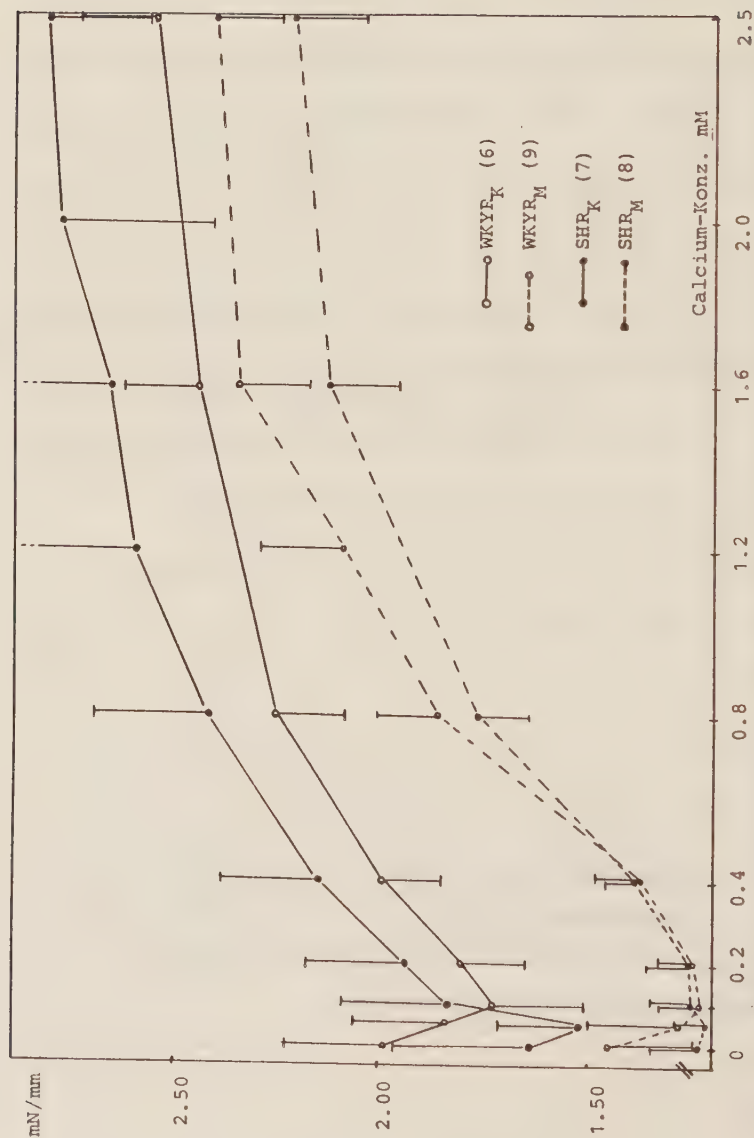


Abb. 12: Vergleich der Wandspannungen (mN/mm) bei steigender Calcium-Konzentration unter alpha 1-Rezeptoren- (10^{-4} M Methoxamin) und 40 K-Stimulation. Mittelwerte $\pm$ SEM.

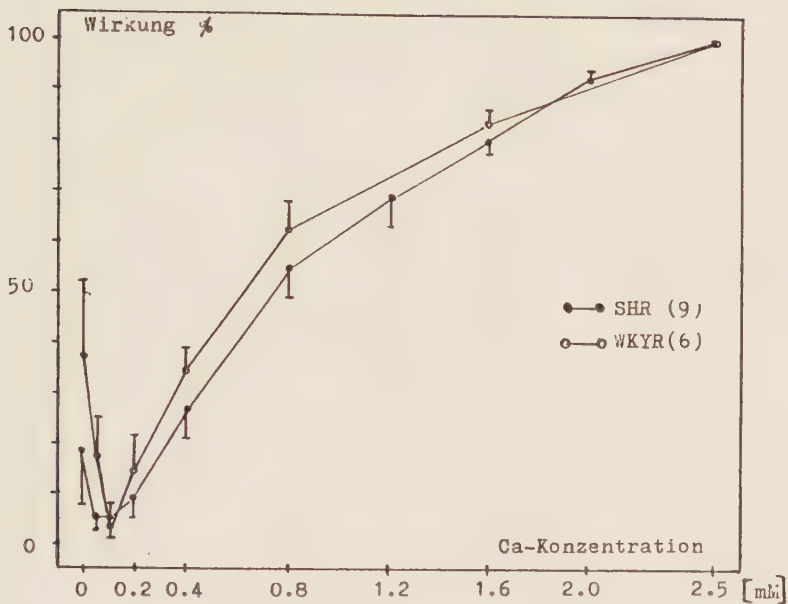


Abb. 13: DWK für die Spannungsentwicklung der Gefäß-segmente von WKYR bzw. SHR unter ansteigender Calcium-Konzentration (0-2.5 mM) während konstanter Kalium-konz. (40 mM). Mittelwerte $\pm$ SEM (n).

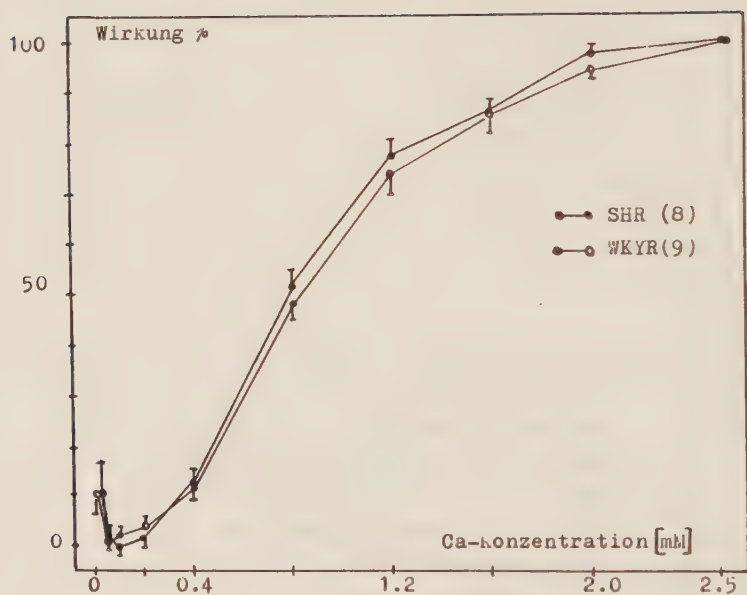


Abb. 14: DWK für die Spannungsentwicklung der Gefäß-segmente von WKYR bzw. SHR unter ansteigender Calcium-konzentration (0-2.5) während konstanter postsynaptischer α_1 -Rezeptorenstimulation (10^{-4} M Methoxamin). Mittelwerte $\pm$ SEM; (n).

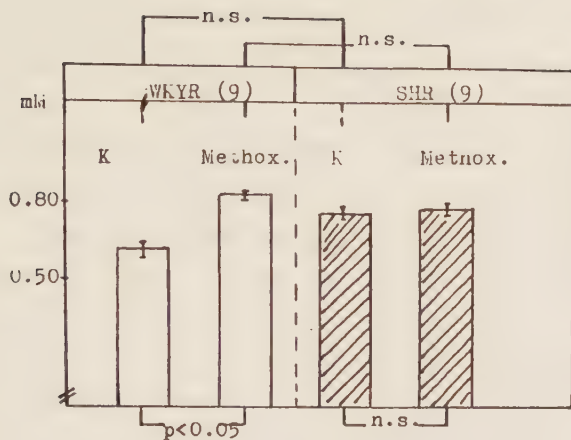


Abb.15: 50% der "Maximalwirkung" von 2,5 mM Calcium bei konstanter 40K- und 10^{-4} Methoxamin-Konzentration. Vergleich von WKYR mit SHR. Mittelwerte SEM; (n); n.s. = Nicht signifikant.

Nach Steigerung der Ca-Konzentration in der Myographenkammer fällt die Wandspannung der Gefäße erst einmal ab, wobei für Kalium der Grundtonus nicht mehr erreicht wird und für Methoxamin dieser sowohl bei WKYR als auch bei SHF sogar im Mittel unterschritten wird. Erst ab 0.2 mM beginnt der Tonus wieder leicht anzusteigen.

In der Absolut- wie in der Prozentualwertdarstellung fällt die Wandspannung von 0 - 0.05 mM für SHF und von 0 - 0.1 mM für WKYR sowohl bei K - als auch bei Methoxamin - stimulierter Kontraktion ab, um dann wieder zu steigen.

Vergleicht man das Auftreten des niedrigsten Tonus in der Dosis - Wirkungs - Kurve (Abb. 12) mit der Häufigkeitsverteilung für die niedrigste

Spannungsentwicklung (Abb. 16), so zeigt sich, daß die niedrigste Wandspannung von allen Gefäßsegmenten bei einer Ca-Konzentration von 0.1 mM erreicht wird.

In Abbildung 17 sollen diese "frühen Veränderungen" in der Dosis - Wirkungs - Kurve für Ca nochmals an Hand einer graphischen Darstellung verdeutlicht werden.

Dabei wurden die Ergebnisse für SHF und WKYR mit Kalium und Methoxamin in Relativwerten (Kraft bei 0 mM Ca-Ionz./Kraft bei Cafr-L. bzw. Kraft bei Ca-Ionz. bei größter Dilatation/Kraft bei Cafr-L.) ausgedrückt, womit der Unterschied zur Spannung beim Grundtonus besser dargestellt werden konnte.

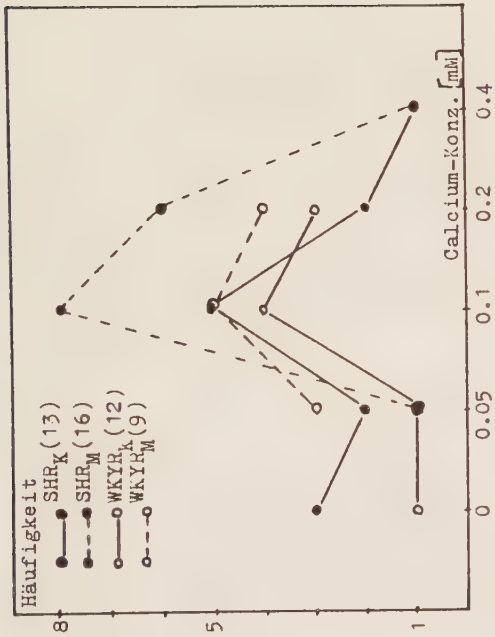


Abb.16: Häufigkeitsverteilung der Ca-Konz., bei der die größte Dilatation auftritt, während 40 K- bzw. 10^{-4} M Methoxaminstimulation.

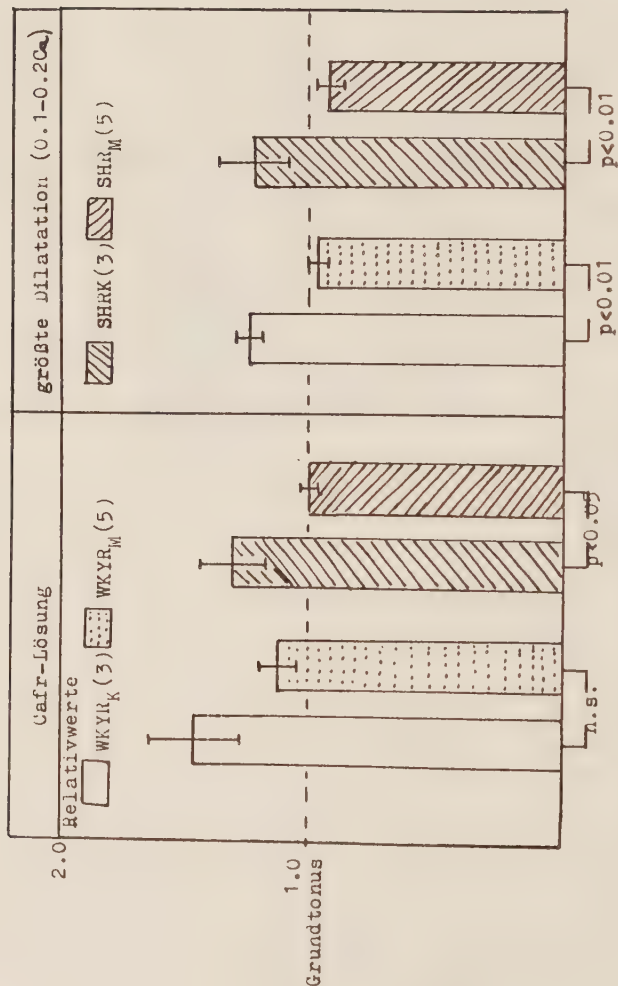


Abb.17: Grafische Darstellung der Gefäßdilatation bei Cafr-Lösung und bei geringer Calcium-konz. (0.1-0.2 mM) in Relativwerten von WKY und SHR unter 40 K- bzw. 10^{-4} M Methoxaminstimulation. Mittelwerte $\pm$ SEM; (n); n.s. = nicht signifikant.

3.4.2 Vergleich der Dosis - Wirkungs - Kurven bei Kalium - und Methoxamin - Stimulation

Beim Vergleich der Dosis - Wirkungs - Kurven von WKYR-K mit WKYF-F bzw. SHR-K mit SHR-F ergeben sich jeweils für die Kalium-Kontraktionen signifikant höhere prozentuale Wirkungen als für die Methoxamin-Kontraktionen (100 % entspricht der Kontraktion mit Methoxamin bzw. Kalium bei 2.5 mM Ca-Konzentration), wobei die Unterschiede nur bei Ca-Konzentrationen unter 0.6 mM auftreten (Abb. 18 und 19). Diese Kontraktionen sind für WKYF unterschiedlich bei 0.05 mM ($p < 0.01$) und 0.4 mM ($p < 0.005$), und für SHR bei 0.2 mM und 0.4 mM (jeweils $p < 0.01$). Es zeigte sich, daß ab einer Ca-Konzentration von 0.1 mM die Dosis - Wirkungs - Kurven von WKYF-K bzw. SHR-K bis zu 0.4 mM steiler verlaufen als die von WKYF-F bzw. SHR-F, um dann ab 0.4 mM zunehmend flacher zu werden bis sie sich mit denen bei Methoxamin-Kontraktion bei etwa 0.9 mM für SHR und bei ca. 1.16 mM für WKYF schneiden. Von da an verlaufen beide Kurven annähernd parallel bis zu ihrer maximalen Wirkungsentfaltung.

Gleichsinnige signifikante Veränderungen sind auch bei den Absolutwerten zu beobachten (Abb.12):

für WKYR bei 0.1 mM und 0.2 mM ($p < 0.05$) und 0.4 mM ($p < 0.01$), und für SHR bei 0.4 mM ($p < 0.005$) und 0.8 mM ($p < 0.05$).

Auch die ED_{50} ist für WKYR-K mit $p < 0.05$ signifikant kleiner als für WKYR-F.

Für SHR besteht kein Unterschied in der halbmaximalen Wirkung von Calcium (Abb. 15). Somit reagiert die Kalium-Kontraktion bei niederen Calcium-Konzentrationen sensibler auf Ca-Ionen als die Methoxamin-Kontraktion.

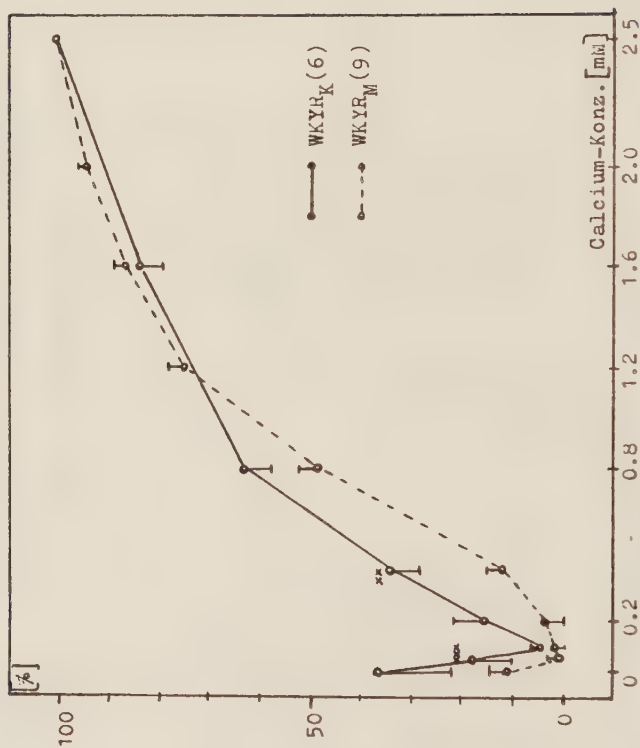
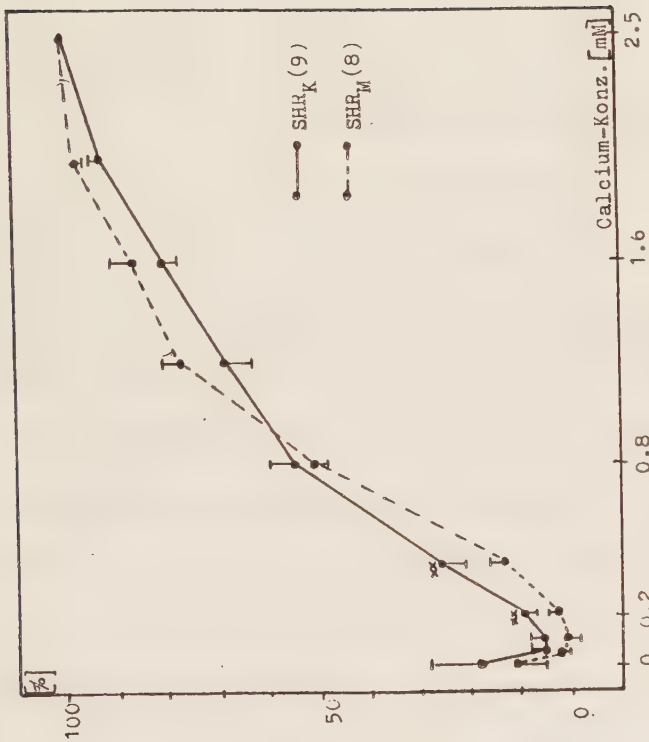


Abb. 18: Vergleich der WKYen von Calcium bei 40 K- und 10^{-4} M Methoxaminstimulation bei WKYK. Mittelwerte $\pm$ SEM; (n). ^{xx} $p < 0.01$; ^{xxx} $p < 0.005$.



Vergleich der DWKen von Calcium bei 40 K- und 10⁻⁴ M Methoxaminstimulation bei SHR. Mittelwerte $\pm$ SEM; (n). ** $p < 0.01$

Abb. 19:

Besonders bei WYR erscheint dieser Unterschied ausgeprägter, da hierbei auch die halbmaximale Wirkung von Calcium bei Kaliumstimulation signifikant größer ist ($p < 0.05$) als bei Methoxamin.

3.5 Wirkung des Calciumantagonisten Nifedipin auf die Kontraktion bei Kalium - und Methoxaminstimulation

Calciumantagonisten, insbesondere Nifedipin, bisher vor allem als Therapeutika für hypertensive Krisen, Angina pectoris, Prinzmetal-Angina und Morbus Raynaud eingesetzt, gewinnen in letzter Zeit zunehmende Bedeutung als Vasistherapeutika in der Hochdrucklangzeittherapie, zur Therapie der instabilen Angina pectoris und zur Verbesserung der Ischämietoleranz bei der Ballonkatheterdilatation von Koronarstenosen (58).

In folgenden soll untersucht werden, ob hypertensive Koronargefäße verstärkt auf Nifedipin ansprechen.

3.5.1 Dosis - Wirkungs - Kurve von Nifedipin bei Kalium - Kontraktion

Die WK für Absolutwerte (Abb. 20) zeigt eine deutlich dilatierende Wirkung von Nifedipin auf Koronararterien von Ratten unter halbmaximaler K-Kontraktion. Die Abnahme der Wandspannung beträgt im Durchschnitt bei WKYR-K 0.97 ml/mm und bei SHR-K 0.62 ml/mm.

Da die maximale Dilatation von SHR auf Calciumfreie-Lösung geringer ist als von WKYR (siehe Kap. 3.3) wird zum besseren Vergleich die mit Nifedipin erreichte Dilatation in Relativwerten ausgedrückt. Die Berechnung dieser Relativwerte geschah auf folgender Weise:

$$T_{(40 \text{ K-Lösung})} - T_{(\text{Nifedipin})} / T_{(40 \text{ K-Lösung})} - T_{(\text{Cafr-Lösung})}$$

wobei $T_{(\text{Nifedipin})}$ die Wandspannung des Gefäßsegments bei der jeweiligen Nifedipin-Konzentration ist.

Die somit erhaltenen Ergebnisse (Abb. 21) zeigen, daß die "relative Dilatation" der SHR-Segmente, wenn auch nicht signifikant, so doch um 16 % größer ist als die der WKYR-Segmente (unter Kalium-Lösung). Da die "relative Dilatation" von 1.0 der Dilatation bei Calciumfreier-Lösung entspricht, zeigt diese Abbildung auch, daß die Dilatation auf Nifedipin ab einer Konzentration von etwa 2×10^{-6} l. für WKYR und SHR stärker ist als auf Calciumfreie-Lösung.

Die Schwellendosis ist für WKYR mit 5×10^{-10} M und für SHR mit 3.3×10^{-10} M genauso wie die Maximaldosis mit 10^{-7} M etwa gleich.

Auch die IC_{50} von Nifedipin zeigt zwischen WKYR mit $6.5 \times 10^{-9} \pm 2.2$ M und SHR mit $1.1 \times 10^{-8} \pm 0.7$ l keinen signifikanten Unterschied (Abb. 22).

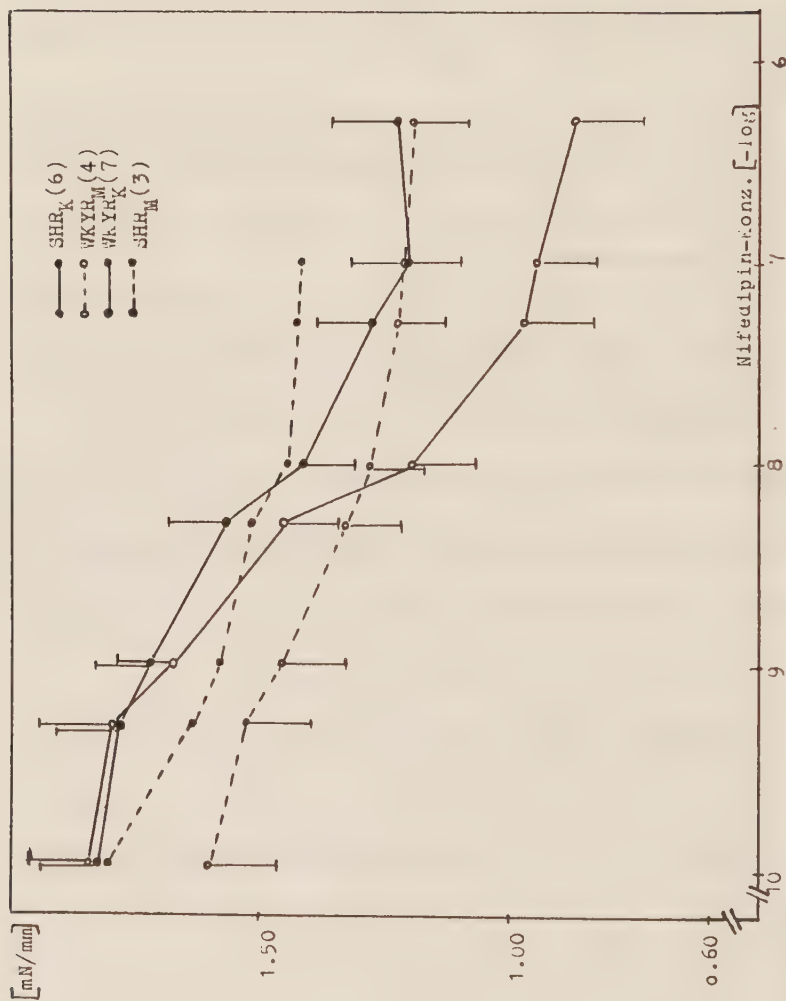


Abb. 2Q Wandspannungsänderungen bei steigenden Nifedipinkonzentr. (10^{-10} bis 5×10^{-7}) während Kalium- bzw. Methoxaminkon-
traktion in mN/mm. Mittelwerte $\pm$ SEM; (n).

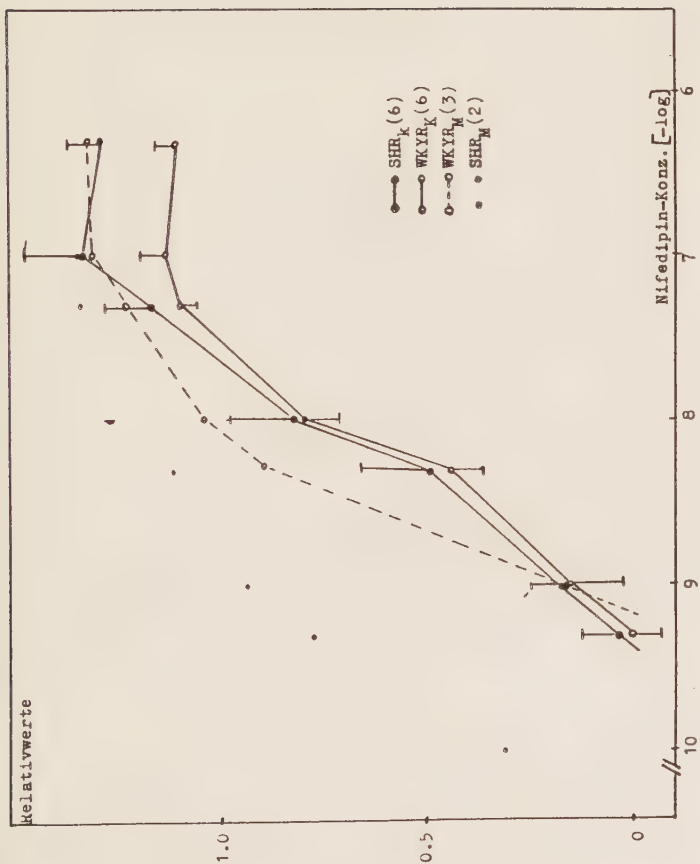


Abb. 21: Darstellung der Nifedipinwirkung auf SHR- bzw. WKYR-Gefäßsegmente bei 40 K-Lösung und 10^{-4} M Methoxaminstimulation in Relativwerten (K-Lös. - Nifedipin / K-Lös. - R-Lös.) bzw. (Methox. - Nifedipin / Methox. - R-Lös.). 1.0 entspricht dem Tonus bei Ringer-Lösung; 0 dem Tonus bei 40 Kalium-Lösung bzw. 10^{-4} M Methoxamin. Mittelwerte $\pm$ SEM; (n).

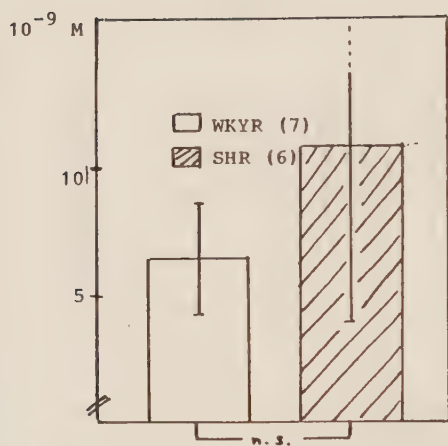


Abb. 22: Darstellung der IC_{50} von Nifedipin bei 40 Kalium-Kontraktion von WKYR und SHR.

Mittelwerte $\pm$ SEM; (n); n.s.=nicht signifikant.

3.5.2 Dosis - Wirkungs - Kurve von Nifedipin bei Methoxanin - Kontraktion

Wie Abbildung 20 zeigt, spricht die alpha 1 -induzierte Kontraktion mit der IC_{50} für WKYR von $2.1 \times 10^{-9} \pm 2.3$ M ebenfalls gut auf den CaA Nifedipin an. Im Vergleich WKYR-K und SHR-K verlaufen die Kurven jedoch flacher, was aber in Abbildung 21 nicht mehr zu erkennen ist. Die Schwellendosis liegt hier von WKYR bei ca. 6.7×10^{-10} M.

3.6 Alpha 1 - Rezeptorenstimulation der Koronargefäßsegmente

Die Auslösung und Modulation der Kontraktion an glatten Gefäßmuskeln mit sympathischen Transmitterstoffen (z.B. Noradrenalin) werden durch alpha-Rezeptoren vermittelt (31). Diese gliedern sich in postsynaptische alpha 1- und alpha 2 - Rezeptoren, die sich an der Muskelzellmembran befinden und über Calcium-Mobilisation eine Vasokonstriktion auslösen, und in präsynaptische alpha 2 - Rezeptoren die an der Nervenmembran sitzen und dort über Hemmung der NA-Freisetzung aus dem Neuron die Vasokonstriktion unterdrücken (104). Bei den meisten Untersuchungen wurden als vasokonstriktionsauslösende Substanz das auch physiologischerweise vorkommende Noradrenalin in Kombination mit einem Beta-Rezeptorenblocker verwendet.

Am Anfang dieser Arbeit bestand auch die Absicht NA als Vasokonstringenz einzusetzen. Da aber nach mehreren Versuchsreihen die Auslösung einer Kontraktion von Koronararterien des Gefäßabschnitts III mit NA in Kombination verschiedener Beta-Blocker nicht gelang, wurde statt dessen der selektive postsynaptische alpha 1 - Agonist Methoxamin (92) mit folgender Überlegung eingesetzt:

- mehrere Wissenschaftler sehen in der alpha 1 - Rezeptorenstimulation den Hauptmechanismus für die Vasokonstriktion bei Arterien (3,19,31,95).
- Methoxamin übt keine Stimulation auf Beta-Rezeptoren aus (es wird sogar von einem leicht blockenden Effekt gesprochen) (92).
- Methoxamin wird nicht durch Membranen von Nerven transportiert und deshalb dessen Dosis - Wirkungs - Kurve nicht durch die An- oder Abwesenheit von Neuronen in der Gefäßwand beeinflusst (97). Es mußte also keine Denervation oder chemische Sympathektomie durchgeführt werden.

Vergleicht man die Wandspannungsänderungen einer Methoxamin- und einer Kalium-induzierten Kontraktion in WKYR- und SHR-Koronararterien, so ergeben sich zwei völlig verschiedene Bilder. Die K-Kontraktion kann in zwei Anteile eingeteilt werden, und zwar in eine schnelle, erste Phase und in eine zweite, langsame Phase, die die erste nach einer gewissen Zeit an Höhe übertrifft, wohingegen Methoxamin eine sich langsam bis zu einem Maximum hinziehende Kontraktion zeigt (Abb. 4 und 23).

Laut unterscheidet sich die Methoxamin-Kontraktion am Koronargeßsystem auch wesentlich von der Noradrenalin-induzierten Kontraktion an den Mesenterialarterien (63), die sich wie die K-Kontraktion in zwei Anteile unterteilen läßt.

Weiterhin zeigt sich, daß nach maximaler Kontraktion des Koronarsegments mit Methoxamin unter Zugabe von 123 K-Lösung eine weitere Steigerung der Kontraktion um ca. 14 % erreichbar ist (Abb. 23). Die sich dabei aufpfropfende Kalium-Kontraktion ist von ihrem zeitlichen Kontraktionsablauf her nicht von einer alleinausgelösten Kalium-Kontraktion zu unterscheiden.

Die kumulative DDK für Methoxamin wurde sowohl in absoluter Wandspannung (Abb. 24), als auch in prozentualer Kontraktion dargestellt (Abb. 25), wobei 100 % der jeweiligen Kontraktion bei 123 K-Lösung und 0 % dem jeweiligen Ruhetonus des Gefäßzylinders entsprach.

Es wurde mit einer Konzentration von 10^{-8} M Methoxamin begonnen; Die Schwellendosis lag bei etwa 1.4×10^{-7} M für WKYR und bei etwa 5×10^{-7} für SHR.

Sowohl in Abbildung 24 als auch in Abbildung 25 zeigt sich, daß WKYR mit einer stärkeren Kontraktion auf Methoxamin im submaximalen Bereich reagieren als SHR. Bei Darstellung in Absolutwerten haben SHR erst ab etwa 3.5×10^{-5} M einen höheren Gefäßtonus als WKYR, wobei an keiner Stelle der DDK ein signifikanter Unterschied besteht.

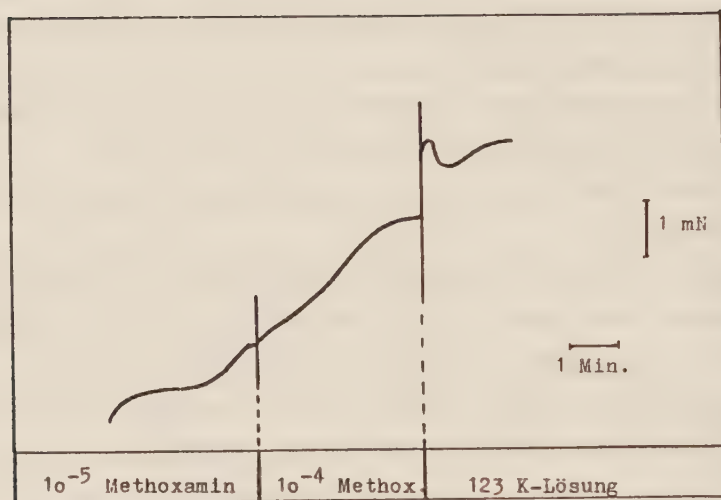


Abb. 23: Kraftaufzeichnung eines SHR-Gefäßsegments (II; 7Wo) nach Methoxamin- und 123 K-Gabe.

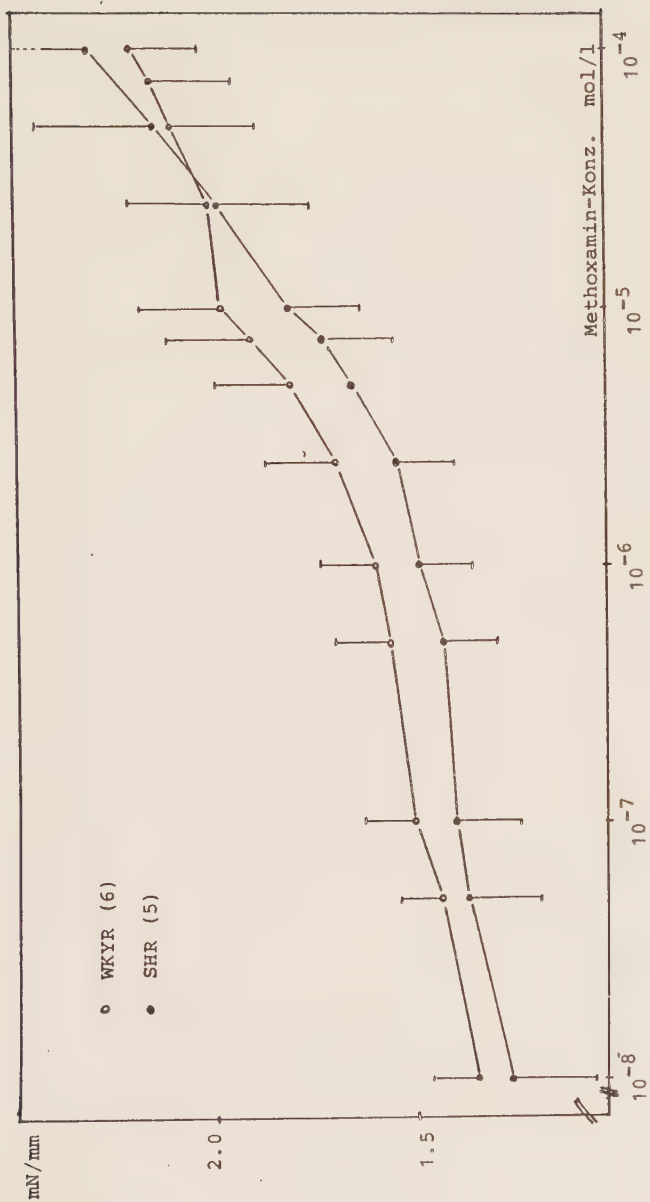


Abb. 24: Dosis-Wirkungs-Kurve von Methoxamin für WKYR und SHR in Absolutwerten (mN/mm). Mittelwerte $\pm$ SEM; (n).

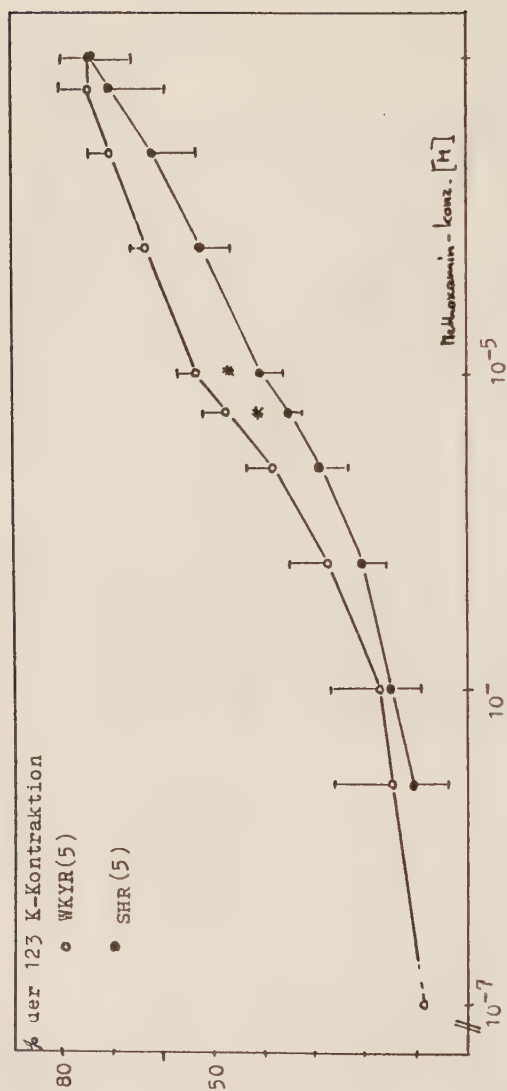


Abb. 25: Gefäßkontraktion bei steigenden Methoxaminkonzentrationen in Prozent der 123 K-Kontraktion. Vergleich zwischen WKYR und SHR. Mittelwerte $\pm$ SEM; (n); * $p < 0.05$.

Bei der Darstellung in Prozentualwerten, mit deren Hilfe eine stärkere Kontraktion von SHR-Segmenten auf Grund einer möglicherweise erhöhten Muskelmasse eliminiert werden kann (3), tritt der Unterschied zwischen WYR und SHR deutlicher hervor. Bis auf die maximale Konzentration von 10^{-4} l., wo beide Rattenpopulationen gleiche prozentuale Kontraktionen zeigen (64.9 %), reagieren die SHR weniger empfindlich auf den postsynaptischen α_1 - Agonisten Methoxamin als WYR mit signifikanten Unterschieden ($p < 0.05$) bei den Konzentrationen 7.5×10^{-6} l. und 1×10^{-5} l.. Auch die Sensitivität von SHR gegenüber WMT ist mit der EC_{50} von 5.6×10^{-6} l. für WYR und 1.2×10^{-5} l. für SHR signifikant niedriger ($p < 0.05$) (Abb. 26).

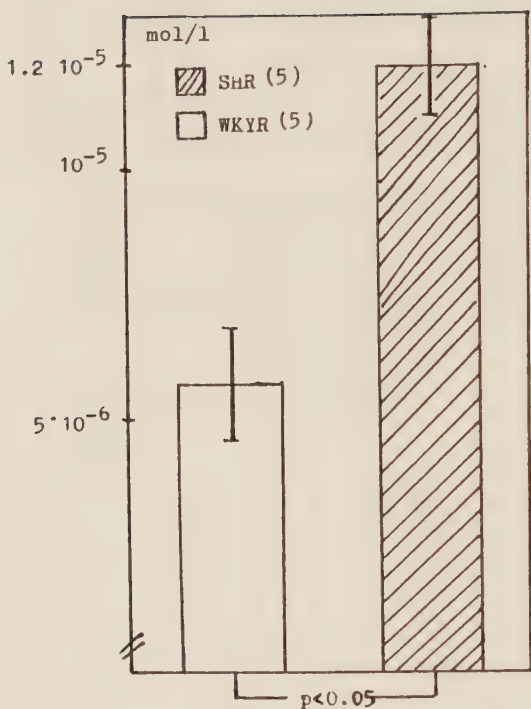


Abb. 26: Grafische Darstellung der ED_{50} von Methoxamin bei SHR und WKYR.
Mittelwerte $\pm$ SEM; (n).

4 DISKUSSION

4.1 Parameter der Versuchstiere

Wie der systolische Blutdruck und das relative Herzgewicht der 19 - 23 Wochen alten SHR zeigen, wurde bei diesen Versuchen im Hypertoniestadium der manifesten Herzhypertrophie gearbeitet. Dabei ergibt das Verhältnis der Myokardmasse von SHR zu WKYR mit 0.65 einen ähnlichen Wert wie das Verhältnis der linksventrikulären Masse von Hypertoniepatienten zu normotonen Kontrollpersonen mit 0.62 (72).

Sowohl durch diese Herzmuskelhypertrophie als auch durch den signifikant erhöhten minimalen Koronarwiderstand, als Ausdruck einer eingeschränkten Koronarreserve, von SHR gegenüber WKYR mit 20 Wochen (49) stellen die spontan hypertonen Ratten von 19 - 23 Wochen ein gutes Modell für die Untersuchung funktioneller Veränderungen isolierter koronarer Widerstandsgefäße dar.

In Hinblick auf die Theorie von Folkow (23,24,26,27), nach der es bei der Gefäßkontraktion von SHR auf Grund einer Medialhypertrophie zur geometrisch bedingten, unverhältnismäßig hohen Lumeneinengung kommt, weisen auch unsere Ergebnisse in die gleiche Richtung:

In allen Altersstufen von SHR ist ein kleinerer innerer Gefäßdurchmesser bei 100 mmHg nachweisbar als von WKYR, ohne jedoch signifikant zu sein; und insbesondere konnte in einer anderen Arbeit eine Medialhypertrophie bei Koronarwiderstandsgefäßen von SHR gezeigt werden (21).

4.2 Losis - Wirkungs - Kurve von Kalium bei koronaren Widerstandsgefäßen

Es konnte gezeigt werden, daß der Gefäßtonus isolierter koronarer Widerstandsgefäße wesentlich mit der extrazellulären K-Konzentration reguliert werden kann. Dabei läßt sich sowohl eine Kontraktion (kleiner 4 mH und größer 23 mH) als auch eine Dilatation (von 4.7 bis 20 mH) der Gefäßsegmente nachweisen. Für eine Kontraktion durch hohe extrazelluläre K-Konzentration werden zwei Mechanismen verantwortlich gemacht:

1. Eine Freisetzung von NA aus den Speichern der Nervenenden in der Gefäßwand durch Depolarisation ihrer Membranen, Bindung an postsynaptische Alpha-Rezeptoren und Auslösung einer phasischen Kontraktion (= initialer Kontraktionspeak) (6,8).
2. Eine Erhöhung von freien Ca-Ionen im ICR durch Depolarisation der Muskelzellmembran, Aktivierung intrazellulärer Ca-Ionen und vermehrten Ca-Ioneneinstrom in die Muskelzelle während der tonischen Kontraktionskomponente (70,99).

In unserer Untersuchung kamen beide Mechanismen zum Tragen, da weder eine Denervation noch eine Alpha-Rezeptorenblockade durchgeführt wurde.

Ford (8) und Elinger (11) wiesen an Hunde- und Schweinekoronaren bei niedriger K-Konzentration eine Dilatation nach mit einer minimalen Kraftentwicklung bei

2 mH bzw. mit einem maximal erhöhten diastolischen Koronarfluß bei ca. 10 mH.

Bei Membranpotentialmessungen (36) an Gefäßmuskulzellen von Schweinen wurde bei 1.25 mM K-Konzentration eine Hyperpolarisation gefunden, die als Folge einer vermehrten Stimulation der Na/K-ATPase mit erhöhtem Na-Ausstrom gedeutet wird (7). Diese Gefäßdilatation, die bei Rattenkoronarien bei 20 mM K-Konzentration maximal war, ist unabhängig von der Innervation bzw. Denervation des Muskels. Diese Art der Vasodilatation von Koronargefäßen macht sich die Herzchirurgie in Form der Zusammensetzung kardioplegischer Lösungen zu Nutze (Tab. 3), die alle eine K-Konzentration von 5 - 30 mM aufweisen (10,15), was auch im Bereich der größten Koronardilatation unserer Ergebnisse liegt.

Bei sehr niedrigen K-Konzentrationen, in dieser Arbeit unter 4 mM, wird laut Forda (8) und Harder (36) eine Kontraktion durch die Hemmung der Na/K-Pumpe mit Erhöhung der intrazellulären Na-Konzentration hervorgerufen, was zu einer Verminderung des Ca-Ionenausstroms aus der Zelle und zu einer Akkumulation von intrazellulären Ca-Ionen führt.

Hiermit weisen also die untersuchten koronaren Widerstandsgefäße ähnliche Charakteristika auf wie proximale Koronararteriensegmente.

Tab. 3: K^+ -Konzentrationen von kardioplegischen Lösungen

Alabama- Hospital	St.-Thomas Hospital	Kirklin 1977	Bretschneider 1979	Herzchirurgie Hamburg
$[K^+]$ 30	16	30	8	10

4.3 Maximale Kontraktions- und Dilatationsfähigkeit der Koronarsegmente von SHR und WKYR

Wie schon an kleinen Mesenterialarterien gezeigt werden konnte, daß SHR- und WKYR-Gefäßsegmente etwa den gleichen absoluten Ruhetonus entwickeln, jedoch die SHR-Gefäße unter Aktivierung mit Kalium-Lösung eine höhere Wandspannung aufbauen als WKYR (60), so kann dieses Ergebnis qualitativ auch auf koronare Widerstandsgefäße übertragen werden, wie es die isometrischen Kraftmessungen dieser Arbeit verdeutlichen.

Quantitativ jedoch differieren unsere Messungen an Koronargefäßen von denen anderer Arbeitsgruppen:

Die "aktive Wandspannung" ist bei SHR um 12 % nicht signifikant gegenüber WKYR erhöht. Mulvany (60) und Warshaw (110) fanden dagegen an Mesenterialgefäßen eine signifikante Erhöhung zwischen 34 - 50 % und 30 % für MEP. Der Unterschied ist bei gleichem Versuchsaufbau wahrscheinlich auf die verschiedenen untersuchten Gefäßprovinzen zurückzuführen. Auch scheinen an hypertensiven Koronargefäßen degenerative Veränderungen eine Rolle zu spielen.

Da eine hohe K-Konzentrationslösung zur Depolarisation von Zellmembranen (Muskeln, Nerven) führt, wird eine Kontraktion sowohl über Ca-Einstrom in die Muskelzelle als auch über Noradrenalin-Freisetzung aus den Neuronen mit konsekutiver Bindung an kontraktionsauslösende alpha-Rezeptoren der Muskelzelle erreicht.

Als Ursache für die verstärkte Kontraktion von SHR-Resenterialgefäßen auf eine Lösung mit hoher Kalium-Konzentration wird daher entweder eine erhöhte Calcium-Sensitivität von SHR oder eine vermehrte Noradrenalin-Freisetzung und/oder ein erhöhter Noradrenalin-Gehalt der SHR-Neurone (114) bzw. eine erhöhte alpha-Rezeptorensensitivität diskutiert.

In dieser Arbeit ist die Kalium-Kontraktion von SHR nicht signifikant gegenüber WKYR erhöht, und weder eine erhöhte Ca-Sensitivität noch erhöhte alpha 1 - Sensitivität (siehe Kap. 3.4 und 3.6) der Koronargefäßsegmente nachweisbar.

Wie eine andere Studie unserer Arbeitsgruppe zeigt (21), ist das Kontraktionsvermögen der SHR-Koronargefäße im Vergleich zu WKYR trotz einer Mediahypertrophie deshalb nur leicht, d.h. nicht signifikant erhöht, weil die Kontraktionskraft pro Muskelschicht vermindert ist, was zum Teil auf degenerative Veränderungen zurückzuführen ist.

Ier von Folkow (24) beschriebene allgemein erhöhte Flußwiderstand des arteriellen Gefäßsystems und insbesondere der von Klepzig (49) nachgewiesene erhöhte minimale Koronarwiderstand bei SHR während vollständiger Gefäßmuskelrelaxierung ist auch bei koronaren Widerstandsgefäßen nachzuvollziehen. Die maximale Dilatation zeigte sich bei den isolierten Koronargefäßen von SHR gegenüber WKYR signifikant eingeschränkt, wodurch eine verminderte Koronarreserve zu erklären ist.

Die verminderte Dilatationsfähigkeit ist somit ohne Einfluß des "Myokardfaktors" nachweisbar, was wiederum zeigt, daß eine Einschränkung der Koronarreserve nicht allein durch eine Myokardhypertrophie mit inadäquatem Gefäßwachstum verursacht sein kann (59).

4.4 Die Aktivierung der Koronargefäße von SHR und WKY durch Calciumionen

Seitdem bekannt war, daß die Anwesenheit von Ca-Ionen Voraussetzung für eine Kontraktion ist und sich die Kraftentwicklung dieser Kontraktion proportional zur Ca-Ionenkonzentration verhält (9), bemühten sich viele Arbeitsgruppen einen Zusammenhang zwischen der Calcium-Aktivierung der Gefäßmuskulzelle und dem Entstehen der essentiellen Hypertonie herzustellen, zunal in der Manifestationsphase ein erhöhter totaler peripherer Widerstand nachweisbar ist. Die Forschungsergebnisse in letzter Zeit weisen auf verschiedene Mechanismen hin, die den Ca-Haushalt alterieren könnten. So konnte bei (111) eine erhöhte Plasmamembranzaktivität und eine vermehrte ATP-abhängige Ca-Aufnahme in die Zelle von SHR nachweisen. Zsoter (116) stellte die Theorie einer verminderten intrazellulären Ca-Bindung von SHR auf, mit der Folge einer vermehrten, für die Kontraktion zur Verfügung stehenden, intrazellulären Ca-Konzentration, und Folkow (26) fand Hinweise für eine erhöhte intrazelluläre Ca-Speicherung von SHR. Der gemeinsame Konsens dieser Autoren ist die Annahme, daß die gesamten Veränderungen als Reaktion auf die Hypertonie auftreten, weil sie erst bei mehreren Monaten alten SHR nachweisbar waren; junge SHR zeigten diese Veränderungen noch nicht. Mulvany dagegen sieht die Veränderungen der Ca-Aktivierung (erhöhte Ca-Durchlässigkeit der Plasmamembran) als wichtigen Faktor der PH-Entwicklung an (63,64,65,67). Er konnte eine erhöhte Ca-Sensitivität bei SHR-Resistantialgefäßen jedoch erst nach Cocainblockade der Noradrenergischen-Aufnahme nachweisen.

Alle diese Forschungsgruppen arbeiteten mit Mesenterialgefäßen oder der Aorta, die eine hohe intrazelluläre Speicherkapazität für Calcium aufweisen. Diese intrazellulären Ca-Speicher können durch Reaktion von EA mit Membranrezeptoren zum Teil freigesetzt werden (18,20,44,74,78).

Leuere Arbeiten zeigen jedoch andere Perspektiven auf. So sollen distale Gefäßabschnitte auf alpha-Rezeptorenstimulation ausschließlich durch Ca-Einstrom in die Zellen kontrahieren (12,14). Vanhoutte (106,107) und van Mueten (103) versuchten dieses Phänomen in Zusammenhang mit vorwiegender alpha 1 - oder alpha 2 - Stimulation zu bringen, wobei sie jedoch zu keinem endgültigen Ergebnis kamen. Vor allem bei Koronararterien wurde die Abhängigkeit der Kontraktion auf Noradrenalin vom Einstrom extrazellulärer Ca-Ionen in die Zelle beobachtet (76,101,102). Rimele (76) vermutet, daß proximale Koronararterien vor allem postsynaptische alpha 1 - Rezeptoren besitzen, deren Kontraktionsübermittlung einem Einstrom von Ca-Ionen aus dem Extrazellulärraum beruht.

Inwieweit dieses Ergebnis auch auf Fattenkoronargefäße sowohl von SHF als auch WMYR zutreffen, soll in folgendem Abschnitt erörtert werden.

4.4.1 Extrazelluläre Calciumaktivierung auf alpha 1 - Rezeptorenstimulation

Alle Ergebnisse von Abschnitt 3.4 und 3.5 sprechen dafür, daß die Koronargefäße von SHF und WMYR auf alpha 1 - Rezeptorenstimulation hauptsächlich durch den Influx von extrazellulären Ca-Ionen kontrahieren.

Dafür spricht:

- a. Der zeitliche Ablauf der Methoxamin-induzierten Kontraktion zeigte ein Fehlen der phasischen Komponente, die Ausdruck einer schnellen Calcium-Freisetzung aus intrazellulären Speichern ist (82).
- b. Bei Fehlen von extrazellulären Ca-Ionen (Cafr-Lösung) kommt es auf Methoxamingabe (10^{-4}) zu keiner oder nur sehr geringen Kontraktion.
- c. Durch den Calciumantagonisten Nifedipin kann die maximale Kontraktion auf Methoxamin vollständig gehemmt werden.

Somit kann auch mit dieser Arbeit die These unterstützt werden, daß eine Kontraktion von Widerstandsgefäßen, insbesondere von Koronargefäßen, durch α_1 -rezeptorenvermittelte Kontraktion nicht oder nur unwesentlich über Freisetzung von Ca aus intrazellulären Speichern abläuft, sondern hauptsächlich durch den Einstrom extrazellulärer Ca-Ionen in die Muskelzelle erfolgt.

4.4.2 Calcium - Sensitivität von SHR - und WKY - Koronararterien

Die Abhängigkeit der Kontraktion von der extrazellulären Ca-Konzentration entspricht bei Rattenkoronararterien etwa der bei Humankoronarien (29). Mulvany (63,64,66,67) wies mit seinen Ergebnissen eine erhöhte Ca-Sensitivität an Mesenterialgefäßen auf Noradrenalin-Stimulation für SHR gegenüber WKY nach. Diese Untersuchungen wurden von ihm durchgeführt, um zu zeigen, daß die erhöhte Noradrenalin-Sensitivität von SHR (62,65) durch eine vermehrte Ca-Antsprechbarkeit der Gefäßmuskulatur bedingt ist.

Im Gegensatz zu Mulvany ließ sich in diesen Versuchen eine verminderte Methoxamin-Sensitivität von SHR nachweisen, die Ca-Sensitivität zwischen SHR und WKYR sowohl bei Methoxamin- als auch bei 40 K-Stimulation ist aber unverändert, wodurch die Ergebnisse von koronaren Widerstandsgefäßen mit denen von mesenterialen Widerstandsgefäßen (63) differieren.

Die Unterschiede ergeben sich vor allem bei der Prüfung der Ca-Sensitivität während der alpha-Rezeptorenstimulation. Mulvany fand sowohl eine höhere Sensitivität bei NA-Stimulation von SHR im Vergleich zu WKYR ($\log \text{Ca-EL}_{50}$ für SHR: 4.07; für WKYR: 3.76) als auch eine größere Ansprechbarkeit der Mesenterialarterien auf Calcium bei NA- als bei K-Stimulation.

An Koronararterien dagegen war die Ca-Sensitivität bei alpha 1 - Rezeptorenstimulation mit Methoxamin zwischen SHR und WKYR gleich und auch gegenüber der Kalium-Stimulation nicht unterschiedlich.

Die Ca-Sensitivität bei Kalium-Stimulation von SHR und WKYR ist sowohl bei Mesenterialarterien (50 K: 3.23 und 3.12; 120 K: 3.12 und 3.07) (63) als auch bei koronaren Widerstandsgefäßen etwa gleich. Jedoch wird an Koronarsegmenten bei niedrigen Ca-Konzentrationen (0.05 - 0.4 mM) mit 40 Kalium-Lösung eine stärkere Kontraktion ausgelöst als mit 10^{-4} M Methoxamin.

Wie in Kapitel 4.4.1 gezeigt wurde, verläuft die Ca-Mobilisation bei beiden kontraktionsauslösenden Standardlösungen (Kalium und Methoxamin) im wesentlichen über den Einstrom von extrazellulären Ca-Ionen. Eine Freisetzung intrazellulärer Ca-Ionen spielt keine oder nur eine untergeordnete Rolle. Dieser Unterschied zu den mesenterialen Widerstandsgefäßen, bei deren alpha-Stimulation ein wesentlicher Teil der Kontraktion über intrazellulär mobilisierte Ca-Ionen abläuft, könnte für die gleiche Sensitivität von SHR- und WKYR-Segmenten auf Ca-Ionen verantwortlich sein.

Die signifikanten Unterschiede in der Dosis - Wirkungs - Kurve von SHR und WKY zwischen der Kalium- und Methoxaminkontraktion bis 0.4 mM Ca-Konzentration sind möglicherweise Ausdruck zweier verschiedener Ca-Kanäle (IOC und FOC), über die vielfach berichtet wurde (9,16,42,44,100). Dies würde bedeuten, daß die Rezeptor - abh. Calciumkanäle erst bei höheren Ca-Konzentrationen genauso viel Ca-Ionen passieren lassen als Potential - abhängige bzw. durch FOC bei niederen Ca-Konzentrationen (kleiner 0.4 mM) mehr Ca-Ionen fließen als durch IOC. Eine weitere Möglichkeit dieses unterschiedlichen Verhaltens bei kleinen Ca-Konzentrationen könnte auch eine zusätzliche Freisetzung von rezeptorwirksamen Substanzen, wie z.B. NA bei K-Depolarisation sein (bei den Versuchen erfolgte keine Denervation oder alpha-Blockade), wobei während der K-Stimulation die Ca-Ionen über 2 Kanäle und somit vermehrt in die Muskelzelle einströmen könnten.

Auch der signifikante Unterschied zwischen der ED_{50} von WKY bei Kalium- und Methoxaminkontraktion deutet auf die eben beschriebene Ursache hin.

Zusammengefaßt konnte im Unterschied zu Mesenterialarterien bei koronaren Widerstandsgefäßen von spontan hypertonen Ratten keine erhöhte Ca-Sensitivität gegenüber normotonen Kontrollratten nachgewiesen, und somit kein Anhalt für die verminderte Koronarreserve bei Hypertonie durch Änderung der Ca-Ansprechbarkeit gefunden werden.

4.4.3 "Calcium - Paradox"

Von einigen Arbeitsgruppen (32,51,69,115) wird angegeben, daß es nach einer Exposition der Herzmuskelzellen von etwa 2 Minuten in Calciumfreier-Lösung (Ca-Konzentration $< 0.05 \text{ mM}$) und Reperfusion mit Ca-Lösung (1.3mM) durch starken Ca-Einstrom zu einer teilweise reversiblen Schädigung der Zellen, besonders ihrer Membranen, kommt. Dieses Phänomen, "Calcium-Paradox" genannt, wurde hauptsächlich an Myokardzellen untersucht, ist aber auch für Nieren- und Gefäßmuskelzellen beschrieben worden (32,51).

Die in Kapitel 3.4.1.2 beschriebenen "frühen Veränderungen" in der ILM von Calcium können möglicherweise auf ein "Calcium-Paradox" der glatten Gefäßmuskulatur zurückgeführt werden.

Bei Calciumfreier-Lösung (3 - 6 Minuten Expositionszeit) kommt es zu einem teilweisen Austritt von intrazellulären Ca-Ionen entlang des Konzentrationsgradienten vom ICR in den ECR (69). Diese Ca-Ionen stehen nach Lösungswechsel in Calciumfreier-Lösung (ohne EGTA) mit 40 mM und 10^{-4} l Ethoxandin für eine Kontraktion zur Verfügung, weshalb bei Calciumfreier-Lösung (ohne EGTA) ein höherer Tonus besteht als bei Calciumfreier-Lösung mit EGTA. Durch Verbrauch der Ca-Ionen aus den ECR kommt es von $0.05 - 0.1 \text{ mM}$ zu einem Abfall der Wandspannung. Ab 0.2 mM stehen dann wieder genügend Ca-Ionen im ECR zur Verfügung, um eine entsprechende Kontraktion auszulösen.

Da nach Erhöhung der Ca-Ionenkonzentration auf 2.5 mM die Gefäßsegmente wieder vollständig "funktionsfähig" sind, scheint eine Schädigung der Zellen oder Membranen, wie sie bei Herzmuskelzellen beschrieben wird, eine untergeordnete Rolle zu spielen.

Ein Grund dafür könnte sein, daß in diesem Versuch die Ca-Ionenkonzentration nur langsam erhöht wurde (im Gegensatz zu den Versuchen von Loenen (51), Zimmermann (115) und Nayler (69)), so daß sich die Membran vor einer exzessiven Ca-Überladung des ICR schon wieder stabilisieren konnte.

Das Auftreten gradueller Unterschiede bei diesen Phänomenen zwischen MYR-K und SHR-K bzw. MYR-M und SHR-M, wird wahrscheinlich durch die verschiedenen Aktivierungswege ausgelöst.

Bei der Methoxaminkontraktion von koronaren Widerstandsgefäßen ist hauptsächlich der transmembranäre Ca-Einstrom für die Kontraktion verantwortlich (Kap. 4.6.1). Da die Ca-Freisetzung in Calciumfreier-Lösung wegen minimaler intrazellulärer Ca-Ionen nur gering ist, bleibt somit auch die Kontraktion auf Methoxamin klein. Bei Kontraktionsauslösung durch Depolarisation über eine hohe extrazelluläre Kalium-Konzentration dagegen ist die Kontraktion stärker als bei Methoxamin, weil beim Auftreten des "Calcium-Paradox" Kalium nach extrazellulär und Natrium nach intrazellulär fließt (32,69), was die Depolarisation der Muskelmembran verstärkt.

4.5 Wirkung von Nifedipin auf koronare Widerstandsgefäße

Das gemeinsame Wirkprinzip der CaA ist eine Reduktion freier intrazellulärer Ca-Ionen, die zur Auslösung oder Erhaltung spezifischer zellulärer Vorgänge notwendig sind.

Vor allem zwei Ca-mobilisierende Wege werden gehemmt:

- a) der Ca-Einstrom in die Zelle über FCC's und/oder KCC's und/oder
- b) die intrazelluläre Ca-Freisetzung.

Neben der Wirkung auf die Myokardzelle und das Reizleitungssystem des Herzens kommt der dilatativen Wirkung auf das Gefäßsystem große Bedeutung zu.

Auf welchen molekularen Mechanismen die Gefäßdilatation durch CaA beruht, wird zur Zeit noch diskutiert (13,47).

Irschwert wird die Beurteilung der Calciumantagonisten durch ihre unterschiedlichen Wirkungen einmal untereinander (z.B. verhält sich die dilatierende Wirkungsstärke auf die glatte Gefäßmuskulatur für Nifedipin: Verapamil:Fenylamin wie 3000:100:10 (22)) und zum anderen innerhalb verschiedener Gefäßprovinzen und verschiedener Spezies (103).

Welche Wirkung der Calciumantagonist Nifedipin auf die Koronargefäße von SHF und WKYF hat, soll in den nächsten beiden Punkten erörtert werden, insbesondere um zu klären, ob bei hypertensiven Koronargefäßen auch eine erhöhte Calciumantagonisten-Sensitivität besteht.

4.5.1 Wirkung von Nifedipin auf eine FCC - vermittelte Kontraktion bei SHR und WKYR

Die Kalium-Kontraktion scheint in fast allen Gefäßmuskulzellen etwa in gleicher Weise abzulaufen:

nach Depolarisation kommt es durch Öffnung von Potential - abh. Calciumkanälen zum Übertritt von Ca-Ionen aus dem ECR in den ICF, wo diese über Wechselwirkungen mit Muskelprotein zur Kontraktion führen. Der depolarisationsabhängige Ca-Fluß durch FCC kann mit Calciumantagonisten vollständig gehemmt werden (13,22,33,96,112).

Die vollständige Antagonisierung der Kontraktion konnte auch in dieser Arbeit gezeigt werden, wobei die maximale Wirkung an den Koronargefäßen in vitro etwa der maximalen Serumkonzentration von Nifedipin beim Menschen nach intravenöser oder oraler Gabe entspricht (56).

Ein signifikanter Unterschied in der ED₅₀ und in der halbmaximalen Wirkung war nicht zu finden.

Jedoch scheint Nifedipin, bekannt als starker Koronardilatator (Nifedipin ist bei Koronargefäßen 12 x potenter als Verapamil und 26 x potenter als Diltiazem (93)), nicht nur die Kalium-Kontraktion zu hemmen, sondern darüber hinaus auch den Ruhetonus, und sogar zum Teil den Grundtonus, d.h. Nifedipin dilatiert das Gefäßsegment auch in Ruhe, also ohne Aktivierung mit einer kontraktiven Substanz, bis mindestens zum Grundtonus (Ergebnis aus den Vorversuchen).

Wenn man annimmt, daß der Ruhetonus durch passiven Einstrom von Ca in die Muskelzelle entlang dem Konzentrationsgefälle (im ICF ca. 10^{-7} l., im ECF ca. 10^{-3} l.) entsteht, so könnte das bedeuten, daß Nifedipin an den Koronararterien von SHR und WKYR den passiven Ca-Einstrom hemmen kann.

Church (17) konnte zeigen, daß Nifedipin auch den Ausstrom von ^{45}Ca stimuliert. Somit könnte auch dieser Mechanismus einen entscheidenden Einfluß auf Plattenkoronarien ausüben, was besonders durch die Beobachtung einer weiteren Spannungsverminderung unter den Grundtonus erhärtet wird.

4.5.2 Wirkung von Nifedipin auf eine ICC - vermittelte Kontraktion bei SHF und WKYR

Die Theorie, daß durch Rezeptorenstimulation (alpha-Rezeptoren) sowohl über ICC als auch im ICR Ca-Ionen mobilisiert werden, stützt sich unter anderem auf die Beobachtung, daß Calciumantagonisten zumeist keine große hemmende Wirkung auf ICC-vermittelte Kontraktionen ausüben (13,48,52,56,112). Neben der Tatsache daß CaA wenig Wirkung auf die intrazelluläre Ca-Freisetzung zeigen, wird des weiteren die Ansicht vertreten, Potential - abh. Calciumkanäle seien sensitiver auf Calciumantagonisten als Rezeptor - abhängige, was andere Autoren jedoch anzweifeln (12,81).

Obwohl für Cauvin (13) keine verschiedenen Aktivierungsprozesse von Ca-Ionen bei alpha 1 - und alpha 2 - Rezeptorenstimulation bzw. verschiedene Affinitäten dieser Rezeptoren für CaA bestehen, konnte Fedrinelli (73) zeigen, daß in einigen Gefäßabschnitten die alpha 1 - und alpha 2 - induzierte Kontraktion verschieden stark von CaA gehemmt wird (siehe auch Vanhoutte (10)).

Wie in Kapitel 3.5.2 schon erwähnt wurde, ist die Hemmung der Methoxamininkontraktion ebenso vollständig wie die der Kalium-Kontraktion. Die maximale "Relative Dilatation" ist dabei bei SIK-H und WYR-H genauso groß wie bei SIK-K, d.h. die Wandspannung unterschreitet auch hier den Grundtonus.

Der Grundtonus menschlicher Koronargefäße wird in vivo zu ca. 50 % durch alpha 1-Rezeptorenstimulation vermittelt.

Es konnte gezeigt werden, daß sowohl bei WYR- als auch bei SIK-Koronargefäßen dieser für die in vivo relevante Aktivierungsmechanismus wirkungsvoll durch Calciumantagonisten reduziert werden kann. Unterschiede zwischen SIK und WYR bestehen bzgl. der Sensitivität gegenüber Calciumantagonisten jedoch nicht.

4.6 Alpha - Rezeptorenstimulation von Koronararterien

Durch Aktivierung des sympathischen Nervensystems ist in vivo sowohl beim Menschen als auch in Tierversuchen eine Vasokonstriktion der Koronararterien zu beobachten, die hauptsächlich über alpha-Rezeptoren ausgelöst wird (16,66,109). Inwieweit der alpha-Tonus von koronaren Widerstandsgefäßen an einem erhöhten totalen peripheren Widerstand bei der essentiellen Hypertonie beteiligt ist, soll im folgenden Abschnitt erörtert werden.

Mulvany (62,65,67), Hall (113) und Asano (3) konnten an Mesenterialarterien und Folkow (23) an Hinterbeinarterien von Ratten zeigen, daß nach chemischer Denervation SHR- gegenüber WKY-Gefäße eine signifikant höhere Sensitivität für NA und eine signifikant erhöhte maximale Kontraktion auf NA aufweisen, womit ein enger Zusammenhang dieses Phänomens mit der Entstehung einer Hypertonie diskutiert wurde. Andere Untersuchungen (36) stützten diese Ergebnisse durch den Nachweis eines erhöhten Katecholamingehalts in SHR-Geweben (Mesenterialgefäße, Aorta, V.cava inf.).

4.6.1 Fehlende Kontraktion koronarer Widerstandsgefäße auf Noradrenalin

Wie in Kapitel 3.6 geschildert, konnte mit NA bei Beta-Rezeptorenblockade keine Kontraktion der Koronargefäße vom Abschnitt III ausgelöst werden. Auch andere Arbeitsgruppen (1,4,112) berichten über eine geringe oder fehlende Reaktion von Gefäßen auf NA. Die Gemeinsamkeit dieser Beobachtungen ist das Auftreten dieser "NA-Resistenz" bei Gefäßabschnitten mit kleinem Lumen (Außendurchmesser $< 200 \mu\text{m}$) bzw. bei Widerstandsgefäßen (nach Definition in Abschnitt 1.4: $d < 500 \mu\text{m}$); in diese Gruppen gehören auch die hier untersuchten Gefäßabschnitte.

Als mögliche Ursache für das Ausbleiben einer Kontraktion auf NA werden verschiedene Gründe diskutiert. So soll z.B. durch NA eine Substanz aus der Gefäßwand freigesetzt werden, die eine Dilatation bewirkt und deren Freisetzung mit Indomethacin gehemmt werden kann (4).

Möglicherweise könnte es sich um ein Prostaglandin (PGE₁) handeln, dem hauptsächlich in arteriellären Koronargefäßen eine muskelrelaxierende Wirkung zugesprochen wird (46). Des weiteren nimmt die Dichte von Kontraktionsvermittelnden alpha-Rezeptoren zu distalen Gefäßabschnitten hin ab (49). Auch scheint die Bedeutung von NA für den Gefäßtonus in Koronararterien im Verhältnis zu anderen Gefäßsystemen nicht sehr groß zu sein, da der NA-Gehalt in Nerven von Koronargefäßen um ca. 4-6 x kleiner ist als von kleinen Mesenterialarterien (105).

Nach Freisetzung von Prostaglandinen durch EA könnte deren dilatative Wirkung der relativ schwachen Vasokonstriktionskomponente von NA in peripheren Koronararterien die Waage halten, und somit für die beobachtete "EA-Resistenz" der Koronargefäßsegmente von Abschnitt III eine Erklärung bieten. Eine weitere zusätzliche Ursache könnte eine NA-Inaktivierung durch Aufnahme dieses Transmitters in die "boutons terminaux" der Neurone des autonomen Nervensystems sein, da keine Denervation der Gefäße durchgeführt wurde.

4.6.2 Alpha 1 - Rezeptorenstimulation mit Pethoxamin

Als Alternative zu NA wurde auf das häufig verwendete Pethoxamin, einem selektiven alpha 1 - Rezeptorenagonisten, zurückgegriffen.

Wie die Gefäße anderer Körperregionen (19,37,40,95), so zeigen auch die Koronargefäße keine einheitliche Präsenz bestimmter postsynaptischer Rezeptoren. Für das Koronarsystem von Hunden und Kaninchen scheint es jedoch (wie auch beim Menschen), daß in epikardialen, großen Gefäßen alpha 1 - Rezeptoren und in den Widerstandsgefäßen alpha 2 - Rezeptoren vorherrschen (40,41,43).

In dieser Arbeit konnte mit Hilfe von 10^{-4} M Methoxamin eine Kontraktion von kleinen Koronararterien ausgelöst werden, die etwa 100 % einer 40 K-Kontraktion betrug, was für die Anwesenheit von alpha 1 - Rezeptoren in Widerstandsgefäßen der Herzkranzarterien von SHR und WKY spricht.

Eine geringgradige alpha 2 - Stimulation durch Methoxamin spielt möglicherweise auch eine Rolle, da Blutgefäße mit vorwiegender Besetzung von postsynaptischen alpha 2 - Rezeptoren, wie z.B. Venen, bei Methoxaminapplikation kontrahieren (95,106).

Anders als vermutet, fand sich bei SHR-Koronargefäßen eine signifikant geringere Sensitivität für Methoxamin gegenüber WKY. Auch Shibata (80) und Spector (84) fanden eine herabgesetzte Kontraktion auf Noradrenalin von SHR gegenüber WKY. Beide Autoren verwendeten jedoch Artenpräparate, Gefäße vom "elastischen Typ". Dieser Gefäßtyp zeigt im Gegensatz zu dem in unserer Arbeit verwendeten "muskulären Typ" bei fortgeschrittener Hypertonie eine Veränderung der Compliance, und somit nur noch eine eingeschränkte Kontraktion. Die hier verwendeten Koronargefäße von SHR dagegen kontrahierten auf Kalium stärker als von WKY.

Da bei Methoxaminstimulation überwiegend alpha 1 - Rezeptoren erfaßt werden, da dagegen alpha 1 - und alpha 2 - Rezeptoren erregt (85), wäre es möglich, daß die von anderen Autoren zum Teil vermutete gesteigerte alpha-Sensitivität bei Hypertonie auf Differenzen in den alpha 2 - Rezeptoren beruhen. Dies könnte zwar durchaus erklären, warum bei diesen Versuchen keine gesteigerte Sensitivität vorliegt, aber nicht, warum eine verminderte Sensitivität für Methoxamin besteht.

Da für Koronararterien eine Übermittlung der Kontraktion von Muskelzelle zu Muskelzelle über sogenannte "Triggerzellen" oder "low-resistance pathways" nicht erwiesen ist, wird angenommen, daß ein freigesetzter Neurotransmitter von seiner Freisetzungsstelle zu den Muskelzellen diffundieren muß, um dort über Bindung an Rezeptoren eine Antwort, z.B. eine Vasokonstriktion bei alpha-Stimulation, auszulösen (46). Die adrenergen Nervenenden liegen in den Herzkranzgefäßen in der Adventitia oder an der Adventitia-Media-Grenze, weshalb der Transmitter Adventitia und Media durchdringen muß, um alle Muskelzellen erreichen zu können. Nach dem 1. Fickschen Diffusionsgesetz ($J_n = D \times F \times dc/dx$) gilt, daß der Diffusionsstrom sich u.a. indirekt proportional zu durchdringenden Schichtdicke und proportional zu der Konzentrationsdifferenz verhält. Eine Verkleinerung der Adventitia, oder noch mehr eine Mediahypertrophie oder -plasie, würde somit einen längeren Diffusionsweg bedeuten. Da schon für Mesenterialgefäße von SM eine Mediaverdickung nachgewiesen wurde (23,61,65,67), und dies in unserer Arbeitsgruppe auch in Koronararterien, zusammen mit einer Verminderung der Kontraktionskraft der Einzelmuskelzelle, bestätigt werden konnte (21), ist folgende Erklärung am wahrscheinlichsten:

Nethoxandin muß, um von der Lösung an seinen Wirkungsort zu gelangen, sowohl von der Gefäßinnenseite als auch von der - außenseite her durch Adventitia und Media oder Intima und Media diffundieren. Da die Koronargefäße eine größere Mediadicke durch größere Muskelzellzahl aufweisen als MYR, dauert die Diffusionszeit zu allen Muskelzellen der jeweiligen Gefäßwand bei SM länger als MYR. Obwohl in gleicher Zeit sowohl bei SM als auch MYR gleich viele Muskelzellen erreicht werden, die Kraft der Einzelzelle bei MYR aber größer ist, kommt es anfangs bei MYR zu einer stärkeren Kontraktion als bei SM.

Nach einer gewissen Zeit werden auch bei SHR alle Muskelzellen erregt, was zu einer gleich starken oder stärkeren Kontraktion auf Grund der größeren Muskelzellzahl führt.

Der Vergleich der Wandspannungen bei maximaler Methoxamin-Kontraktion zeigt, daß der SHR-Tonus nur um 5 % höher ist als der von MYR. Im Gegensatz dazu ist er bei einer 123-K-Kontraktion um ca. 12 % höher.

Eine Einschränkung der Kontraktionskraft bei alpha-Stimulation auf Grund einer Lindegewebsvermehrung bei SHR, wie sie am Myokard bekannt ist, erscheint unwahrscheinlich, da andernfalls auch die K-Kontraktion eingeschränkt sein müßte.

Eine weitere Möglichkeit der verminderten Ansprechbarkeit von SHR-Segmenten auf alpha 1 - Stimulation wäre eine Verminderung von alpha 1 - Rezeptoren als Ausdruck degenerativer Veränderungen.

Entsprechend diesen Versuchen können Differenzen in den alpha 1 - Rezeptoren als Ursache für die bei SHR reduzierte Koronarreserve nicht in Frage.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Mit Hilfe einer neuen, standardisierten und reproduzierbaren Präparationsmethode für koronare Widerstandsgefäße von normotonen (WKYR) und spontan hypertonen Ratten (SHR) wurden mit dem von Mulvany & Balpern entwickelten Myographen kleine Koronararterien auf funktionelle Veränderungen untersucht.

Es ergaben sich dabei folgende Ergebnisse:

1. Der Koronargefäßtonus wird wesentlich von der extracellulären Kalium-Konzentration bestimmt: Konzentrationen zwischen 2 und 23 mM führen zu einer Dilatation, höhere Konzentrationen zu einer Kontraktion der Koronararterien.
2. Die Regulationsbreite koronarer Widerstandsgefäße ist von SHR gegenüber WKYR nicht signifikant verändert. SHF-Gefäße weisen jedoch einen zu höheren Drucken hin verschobenen Regulationsbereich auf und zeigen eine signifikante ($p < 0.05$) Einschränkung der relativen Dilatationsfähigkeit.
3. Weder bei Kalium (POC)- noch bei Methoxamin (MCC)-Kontraktion konnte ein Unterschied in der Calcium-Sensitivität zwischen SHF und WKYR nachgewiesen werden. Sowohl SHF- als auch WKYR-Gefäße zeigten bei Calcium-Konzentrationen kleiner als 0.2 mM einen Spannungsabfall, als dessen Ursache das von Zimmermann (115) beschriebene "Calcium-Paradox" vermutet wird.

4. Isometrische und hypertensive Koronarwiderstandsgefäße sprechen bei depolarisationsbedingter und Rezeptoren-vermittelter Kontraktion gleich gut auf den Calciumantagonisten Nifedipin an, wobei bei maximaler Dilatation auch der Grundtonus reduziert wird.
5. Die postsynaptische, α_1 -Rezeptoren-vermittelte Kontraktion ist für SEF im submaximalen und halbmaximalen Bereich signifikant ($p < 0.05$) kleiner als von MYR. Möglicherweise spielen dabei verschiedene Diffusionswege oder Rezeptorenverteilungen eine Rolle.

Auf Grund dieser Punkte konnten keine funktionellen Veränderungen bzgl. Calcium- und α_1 -Rezeptoren-Sensitivität zwischen den koronaren Widerstandsgefäßen von SLR und MYR gefunden werden, die eine ausreichende Erklärung für die reduzierte Koronarreserve bei essentieller Hypertonie zuließen.

Einer Verschiebung des Kontraktions - Regelbereiches sowie einer Mediahypertrophie scheint eine entscheidende Bedeutung zuzukommen.

6. LITERATURZITIERE

- 1 Aalkjaer, C.; Mulvany, M.J.: Functional and morphological evidence that small resistance vessels in human omentum have little adrenergic innervation. *Acta Physiol. scand.* C 11, 9 A (1980).
- 2 Ahlund, L.; Lundgren, Y.; Sjöberg, B.; Weiss, L.: Vascular reactivity to 5-hydroxytryptamine (5-HT) in hindquarter vascular beds, aortic strips and portal veins from spontaneously hypertensive and normotensive rats. *Acta physiol. scand.* 101: 489-492 (1977).
- 3 Asano, M.; Aoki, K.; Matsuda, T.: Quantitative changes of maximum contractile response to norepinephrine in mesenteric arteries from spontaneously hypertensive rats during the development of hypertension. *J. Cardio. Pharm.* 6: 727-731 (1981).
- 4 Evan, J.A.; Evan, R.D.: Patterns of alpha-adrenoceptor regulation of the vasculature. *Blood Vessels* 21: 110-116 (1984).
- 5 Lohlen, G.H.; Core, E.W.; Hutchins, E.K.: Comparison of microvascular pressure in normal and spontaneously hypertensive rats. *Microvasc. Res.* 13: 125-130 (1977).
- 6 Tolton, T.E.: Mechanisms of action of transmitters and other substances on smooth muscle. *Physiological Reviews* 59: 606-718 (1979).
- 7 Lonaccorsi, A.; Hems Meyer, K.; e.a.: Mechanism of potassium relaxation of arterial muscle. *Blood Vessels* 14: 261-276 (1977).
- 8 Lorda, L.; Shuchleib, R.; Henry, P.D.: Effects of potassium on isolated canine coronary arteries: modulation of adrenergic responsiveness and release of norepinephrine. *Circ. Res.* 41, 10.6, 778-786 (1977).

- 9 Briggs, A.H.: Ca movements during potassium contracture in isolated rabbit aortic strips. *Amer. J. Physiol.* 203: E49-E52 (1962).
- 10 Eretschneider, H.J.; Celhard, E.H.; Treusse, C.J.: Optimalisation of myocardial protection by increasing capacity and effectiveness of anaerobic glycolytic energy production. *Cardioplegia Workshop*, New York-City, June 22-23 (1979).
- 11 Blünger, R.; Haddy, F.J.; Querengässer, A.; Cerlach, E.: Studies on potassium induced coronary dilation in the isolated Guinea pig heart. *Pflügers Arch.* 363: 27-31 (1976).
- 12 Cauvin, C.; Said, K.; vanFreemen, C.: Effects of Ca antagonists on Ca fluxes in resistance vessels. *J. Cardio. Pharmacol.* 4: S287-S290 (1982).
- 13 Cauvin, C.; Loutzenhiser, E.; vanFreemen, C.: Mechanisms of calcium antagonist-induced vasodilation. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 23: 373-396 (1983).
- 14 Cauvin, C.; Said, K.; vanFreemen, C.: Extracellular Ca dependence and flutiazem inhibition of contraction of rabbit conduit arteries and mesenteric resistance vessels. *Blood Vessels* 21: 21-23 (1984).
- 15 Chiavarelli, M.; Toscano, M.; e.a.: Effects of cardioplegic solutions on conductive coronary arteries. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 64: 23-27 (1982).
- 16 Gierchia, S.; Davies, G.; Eerkenboom, C.; e.a.: Alpha-adrenergic receptors and coronary spasm: a elusive link. *Circ.* 69, No.1, 1-14 (1984).
- 17 Curch, J.; Zsoter, T.T.: Calcium antagonistic drugs: mechanism of action. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 58: 254-264 (1980).
- 18 Daniel, E.E.: Cellular calcium mobilization. *J. Cardio. Pharm.* 6: 1022-1029 (1984).

- 19 de'Jey, J.; Vanhoutte, F.M.: Uneven distribution of postjunctional alpha 1- and alpha 2-like adrenoceptors in canine arterial and venous smooth muscle. *Circ. Res.* 46: 875-884 (1981).
- 20 Deth, R.; vanBreenen, C.: Relative contributions of Ca influx and Ca release during drug induced activation of the rabbit aorta. *Pflügers Arch.* 348: 13-22 (1974).
- 21 Eisenlohr, H.: Mechanische und morphologische Eigenschaften von Koronargefäßen an Wistar-Kyoto-Ratten im Vergleich zu spontan hypertonen Ratten. Inaugural-Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München (1986).
- 22 Fleckenstein-Grün, G.; Fleckenstein, A.: Ca-Antagonismus, ein Grundprinzip der Vasodilation. In "Calciumantagonismus" (Fleckenstein, A.; Roskamm, H.), Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York (1980).
- 23 Folkow, B.; Hallböök, M.; Lundgren, Y.; Weiss, L.: Background of increased flow resistance and vascular reactivity in spontaneously hypertensive rats. *Acta physiol. scand.* 80: 93-100 (1970).
- 24 Folkow, B.; Hallböök, M.; Lundgren, Y.; Weiss, L.: Structurally based increase of flow resistance in spontaneously hypertensive rats. *Acta physiol. scand.* 79: 373-378 (1970).
- 25 Folkow, B.; Hallböök, M.; Jones, J.V.; Sutter, E.: Dependence of external calcium for noradrenaline-contraction of resistance vessels in spontaneously hypertensive and renal hypertensive rats, as compared with normotensive controls. *Acta physiol. scand.* 101: 84-97 (1977).
- 26 Folkow, B.; Hallböök, M.; Norrsson, E.: Vascular resistance and reactivity of the microcirculation in hypertension. *Blood Vessels* 15: 33-45 (1978).

- 27 Folkow, B.: Relationship between vessel design and hemodynamics along the precapillary resistance compartment in normo- and hypertension. *Blood Vessels* 16: 277-280 (1979).
- 28 Folkow, B.: Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol. Rev.* 62, No.2 (1982).
- 29 Ginsburg, R.; Fristow, M.R.; Davis, K.; e.a.: Quantitative pharmacologic response of normal and atherosclerotic isolated human epicardial coronary arteries. *Circ.* 69, No.2: 430-440 (1984).
- 30 Goodman and Gilman, A.; Goodman, I.S.; Gilman, A.: The pharmacological basis of therapeutics. Macmillan Publishing Company, 7 th ed. (1980).
- 31 Graham, R.M.: Selective alpha 1-adrenergic antagonists: therapeutically relevant antihypertensive agents. *Am. J. Cardiol.* 53: 16A-20A (1984).
- 32 Grimwald, F.M.; Nayler, W.G.: Calcium entry in the calcium paradox. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 13: 667-680 (1981).
- 33 Cross, C.J.; Diemer, F.J.; Warltier, D.C.; Hardman, H.F.: Relaxation of potassium-depolarized canine, bovine and porcine large coronary arteries by nitroglycerin, chromonar and two dihydropyridine calcium antagonists. *Gen. Pharmacol.* 12, No.3: 199-204 (1981).
- 34 Haddy, F.J.: Peripheral vascular resistance. *Am. E. J.* 60: 1-5 (1960).
- 35 Hallbäck, H.; Lundgren, Y.; Weiss, L.: Reactivity to noradrenaline of aortic strips and portal veins from spontaneously hypertensive and normotensive rats. *Acta Physiol. scand.* 81: 176-181 (1971).
- 36 Harder, D.F.; Sperelakis, N.: Membrane electrical properties of vascular smooth muscle from the Guinea pig superior mesenteric artery. *Pflügers Arch.* 376: 111-119 (1976).
- 37 Häusler, G.: Alpha-adrenoceptor mediated contractile and electrical responses of vascular smooth muscle. *J. Cardio. Pharmacol.* 4: 597-600 (1982).

- 38 Head, R.J.; Cassis, L.A.; Robinson, F.L.; e.a.: Altered catecholamine contents in vascular and nonvascular tissues in genetically hypertensive rats. *Blood Vessels* 22: 196-204 (1985).
- 39 Lemismeyer, K.: Electrogenesis of increased norepinephrine sensitivity of arterial vascular muscle in hypertension. *Circ. Res.* 38: 362-367 (1976).
- 40 Heusch, G.; Deussen, A.; Schipke, J.; Thüner, V.: Alpha 1- and alpha 2-adrenoceptor-mediated vasoconstriction of large and small canine coronary arteries in vivo. *J. Cardio. Pharmacol.* 6: 961-968 (1984).
- 41 Heusch, G.; Thüner, V.: Die Bedeutung des sympathischen Nervensystems für die Koronardurchblutung. *Zeitschr. f. Kardiologie* 73: 543-551 (1984).
- 42 Linke, J.A.H.; Wilson, M.L.; Eurnham, S.C.: Calcium and the contractility of arterial smooth muscle. *Am. J. Physiol.* 206(1): 211-217 (1964).
- 43 Holtz, J.; Sand, M.; Sommer, O.; Bassenge, E.: Norepinephrine constricts the canine coronary bed via postsynaptic alpha 2-adrenoceptors. *Eur. J. Pharm.* 82: 199-202 (1982).
- 44 Furwitz, L.; Fitzpatrick, D.F.; e.a.: Localization of calcium pump activity in smooth muscle. *Science* 179: 384-386 (1973).
- 45 Hutchins, P.N.; Farnell, A.E.: Observation of a decreased number of small arterioles in spontaneously hypertensive rats. *Circ. Res.* 34/35: suppl I. ppI-161-I-165 (1974).
- 46 Balsner, S.; ed.: The coronary artery. London: Croom Helm Ltd. (1982).
- 47 Katz, A.N.: Basic cellular mechanisms of action of the calcium-channel blockers. *Am. J. Cardiol.* 55: 2E-9E (1985).

- 48 Kazda, S.; Knorr, A.; Towart, R.: Common properties and differences between various calcium antagonists. Progress in Pharmacology, Vol. 5/2, Gustav Fischer Verl., Stuttgart New York (1983).
- 49 Klepzig, H.; Strauer, E.F.: Coronary reserve in SHR: the effect of blood pressure, hypertrophie and longterm vasodilator therapy. Steinkopff Verl. 213-219 (1983).
- 50 Klepzig, H.; Eisenlohr, H.; Steindl, J.; Strauer, E.F.: Increased coronary vascular resistance in spontaneously hypertensive rats - the role of age, vessel diameter and antihypertensive therapy. Prog. appl. Microcirc. 8: 105-110, Karger, Basel (1985).
- 51 Kooen, J.M.; Nordhoek, J.; Zimmerman, A.H.E.: Ca-free perfusion of isolated rat heart: early irreversible changes and discrepancy functional impairments and release of cellular constituents. Cardio. Res. 17: 476-481 (1983).
- 52 Främer, D.; Kübler, L.: Calcium-Antagonisten bei koronarer Herzerkrankung: Wirkungsmechanismen und therapeutische Möglichkeiten. Deutsches Ärzteblatt 29: 21-29 (1983).
- 53 Kreyszig, E.: Statistische Methoden und ihre Anwendungen. Vandenhoeck u. Ruprecht in Göttingen (1975).
- 54 Lais, L.T.; Brody, E.J.: Mechanism of vascular hyperresponsiveness in the spontaneously hypertensive rat. Circ. Res. 36-37, Suppl.1: 216-222 (1975).
- 55 Letcher, R.L.; Chien, E.; Pickering, T.C.; Iarogh, J.: Elevated blood viscosity in patients with borderline hypertension. Hypertension 5: 757-762 (1983).
- 56 McAllister jr., R.C.; Scott, R.I.; Elouin, R.A.: Pharmacokinetics of calcium entry blockers. Am. J. Cardiol. 55: 3CE-4CE (1985).

- 57 McGiff, J.C.; Guilley, C.P.: The rat with spontaneous genetic hypertension is not a suitable model of human essential hypertension. *Circ. Res.* 48: 455-463 (1981).
- 58 Feyer, J.; Erbel, R.: Intravenöse und intrakoronare Anwendung von Adalat. Springer Verl., Berlin Heidelberg New York Tokyo (1985).
- 59 Lotz, W.; Strauer, D.E.: Das kardiale Risiko des Hypertonikers. *int. Welt* 5: 275-279 (1982).
- 60 Mulvany, N.; Halpern, W.: Contractile properties of small arterial resistance vessels in spontaneously hypertensive and normotensive rats. *Circ. Res.* 41: 19-26 (1977).
- 61 Mulvany, N.; Hansen, P.K.; Aalkjaer, C.: Direct evidence that the greater contractility of resistance vessels in spontaneously hypertensive rats is associated with a narrowed lumen, a thickened media and an increased number of smooth muscle cell layers. *Circ. Res.* 43: 854-863 (1978).
- 62 Mulvany, N.; Aalkjaer, C.; Christensen, J.: Effect of age on noradrenaline sensitivity of mesenteric resistance vessels in spontaneously hypertensive and Wistar-Kyoto rats. *Clin. Sci.* 57: 43s-45s (1979).
- 63 Mulvany, N.; Lyborg, E.: An increased calcium sensitivity of mesenteric resistance vessels in young and adult spontaneously hypertensive rats. *Br. J. Pharmac.* (1980).
- 64 Mulvany, N.; Lyborg, E.; Nilsson, P.: Effects of sodium-potassium-dependent ATPase inhibition on noradrenaline-activated calcium sensitivity of mesenteric resistance vessels in adult spontaneously hypertensive rats. *Clin. Science* 59: 600s-600s (1980).

- 65 Mulvany, M.; Aalkjaer, C.; Christensen, C.: Changes in noradrenaline sensitivity of morphology of arterial resistance vessels during development of high blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2: 664-671 (1980).
- 66 Mulvany, M.; Christensen, J.; Iyborg, N.: Calcium sensitivity of isolated mesenteric resistance vessels in spontaneously hypertensive rats. *Acta physiol. scand.*, L 62, 49 A (1980).
- 67 Mulvany, M.: Do resistance vessel abnormalities contribute to the elevated blood pressure of spontaneously hypertensive rats. *Blood Vessels* 20: 1-22 (1983).
- 68 Murray, F.A.; Lavallee, E.; Vatner, S.F.: Alpha-adrenergic-mediated reduction in coronary blood flow secondary to carotid chemoreceptor reflex activation in conscious dogs. *Circ. Res.* 54: 96-106 (1984).
- 69 Nayler, W.C.; Ferry, S.E.; Elz, J.E.; Daly, M.J.: Calcium, sodium and the calcium paradox. *Circ. Res.* 55: 227-237 (1984).
- 70 Kobayuki, C.; Holland, W.C.: Potassium-induced contracture and calcium exchange in the Guinea pig's taenia. *Am. J. Physiol.* 205: 95-100 (1963).
- 71 Okamoto, K.; Aoki, K.: Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. *Jap. Circul. Res.* 27: 282-293 (1963).
- 72 Opherk, D.; Mall, G.; Zebe, H.; Schwarz, F., e.a.: Reduction of coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with arterial hypertension and normal coronary arteries. *Circ.* 69, No.1: 1-7 (1964).
- 73 Fedrinelli, R.; Tarazi, R.C.: Interference of calcium entry blockade in vivo with pressor responses to alpha-adrenergic stimulation: effects of two unrelated blockers on response to both exogenous and endogenously released norepinephrine. *Circ.* 69, No.6: 1171-1176 (1964).

- 74 Feiper, U.; Criebel, I.; Wende, K.: Activation of vascular smooth muscle of rat aorta by noradrenaline and depolarization: two different mechanisms. *Pflügers Arch.* 330: 74-89 (1971).
- 75 Pfeffer, J.; Pfeffer, M.; Frohlich, E.: Validity of an indirect tail cuff method for determining systolic arterial pressure in unaesthetized normotensive and spontaneously hypertensive rats. *J. Lab. Clin. Med.* 957-961 (1971).
- 76 Rinele, T.J.; Roake, T.W.; Aarhus, U.; Vanhoutte, P.M.: Alpha-1 adrenoceptors and calcium in isolated canine coronary arteries. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 226: 668-672 (1983).
- 77 Sachs, L.: *Angewandte Statistik*. Springer-Verl., Berlin Heidelberg New York (1973).
- 78 Saida, K.; van Eerenen, C.: Characteristics of the norepinephrine-sensitive Ca store in vascular smooth muscle. *Blood Vessels* 20: 115-121 (1983).
- 79 Sen, S.; Bumpus, F.: Collagen synthesis in development and reversal of cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Amer. J. Cardiol.* 44: 954-958 (1979).
- 80 Shibata, S.; Kurahashi, K.; Kuchii, I.: A possible etiology of contractility impairment of vascular smooth muscle from spontaneously hypertensive rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 185: 406-417 (1973).
- 81 Shinizu, K.; Chta, T.; Toda, N.: Evidence for greater susceptibility of isolated dog cerebral arteries to calcium antagonists than peripheral arteries. *Stroke* 11: 261-266 (1980).
- 82 Citrin, M.E.; Eohr, I.I.: Ca and Na interaction in vascular smooth muscle interaction. *Amer. J. Physiol.* 220: 1124-1128 (1971).

- 83 Smith, T.L.; Hutchins, P.M.: Central haemodynamics in the developmental stage of spontaneous hypertension in the unaesthetized rat. *Hypertension* 1: 508-517 (1975).
- 84 Spector, S.; Fleisch, J.H.; Daling, D.H.; Prodie, F.D.: Vascular smooth muscle reactivity in normotensive and hypertensive rats. *Science* 166: 1300-1301 (1974).
- 85 Stevens, M.J.; Foulds, R.F.W.: Neuronally released epinephrine does not preferentially activate postjunctional alpha - 1 adrenoceptors in human blood vessels in vitro. *Circ. Res.* 57: 399-405 (1985).
- 86 Strauer, B.E.: Ventricular function and coronary hemodynamics in hypertensive disease. *Am. J. Cardiol.* 44: 995-1006 (1979).
- 87 Strauer, B.E.: Hypertensive heart disease. Springer-Verl., Berlin Heidelberg New York (1980).
- 88 Strauer, B.E.: Koronare Mikrozirkulationsstörungen. *Klin. Wschr.* 59: 1125-1137 (1981).
- 89 Strauer, B.E.: The heart in hypertension. Springer-Verl., Berlin Heidelberg New York (1981).
- 90 Strauer, B.E.; Köhne, H.; Santleben, W.; Schulig, S.; Vogler, F.: Clinical approach to disturbances in microcirculation of the heart. *Clinical Hemorheology* 4: 45-66 (1984).
- 91 Strauer, B.E.: Hypertrophieregression: Neue Ergebnisse zur Pharmakotherapie des Hochdruckherzens. *Therapiewoche* 42: 4777-4790 (1985).
- 92 Szekeres, L.: Landbuch der experimentellen Pharmakologie. Vol. 54 I/II, Springer-Verl., Berlin Heidelberg New York (1980).
- 93 Thuillez, C.; Giudicelli, J.F.; Krenlin-Picetre, F.: Pharmacologie cardio-vasculaire des antagonistes du calcium. *Thérapie* 36, No.2: 107-121 (1981).

- 94 Tobian, L.; Olson, R.; Chesley, C.: Later content of arteriolar wall in renovascular hypertension. *Am. J. Physiol.* 216 (1): 22-24 (1969).
- 95 Törnebrandt, K.; Robin, A.; Öwman, C.H.: Pharmacological characterization of alpha-adrenergic receptor subtypes mediating contraction in human arteries and veins. *Blood Vessels* 22: 179-195 (1985).
- 96 Towart, R.: Effects of nitrendipine (Bay e 5009), nifedipine, verapamil, phentolamine, papaverine and minoxidil on contraction on isolated rabbit aortic smooth muscle. *J. Cardio. Pharmac.* 4: 895-902 (1982).
- 97 Trendelenburg, U.; Maxwell, R.A.; Fluchino, S.: Methoxamine as a tool to assess the importance of intraneuronal uptake of 1-norepinephrine in cat's nicotinic membrane. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 172: 91-99 (1970).
- 98 Trippodo, N.C.; Frohlich, N.D.: Similarities of genetic (spontaneous) hypertension. Man and rat. *Circ. Res.* 46: 309-319 (1981).
- 99 Urakawa, N.; Holland, W.C.: Ca^{45} uptake and tissue calcium in K-induced phasic and tonic contraction in taenia coli. *Am. J. Physiol.* 207: 873-876 (1964).
- 100 van Breemen, C.; Wuytack, F.; Casteels, R.: Stimulation of ^{45}Ca efflux from smooth muscle cells by metabolic inhibition and high K depolarization. *Pflügers Arch.* 359: 183-196 (1975).
- 101 van Breemen, C.; Siegel, B.; Hwang, O.: Differences in adrenergic of coronary and peripheral arteries. *Fed. Proc.* 37: 411 (1978).
- 102 van Breemen, C.; Siegel, B.: The mechanism of alpha-adrenergic activation of the dog coronary artery. *Circ. Res.* 46: 426-429 (1980).
- 103 van Lueten, J.H.; Vanhoutte, P.M.: Calcium entry blockers and smooth muscle heterogeneity. *Fed. Proc.* 40: 2862-2865 (1981).

- 104 Vanhoutte, P.M.: Adrenergic neuroeffector interaction in the blood vessel wall. Fed. Proc. 37: 181-186 (1978).
- 105 Vanhoutte, P.M.; Verbeuren, T.J.; Vell, L.C.: Local modulation of adrenergic neuroeffector interaction in the blood vessel wall. Physiol. Rev. 61: 151-247 (1981).
- 106 Vanhoutte, P.M.: Heterogeneity of postjunctional vascular alpha-adrenoceptors and handling of calcium. J. Cardio. Pharmacol. 4: 591-596 (1982).
- 107 Vanhoutte, P.M.; Fidele, T.J.: Calcium and alpha-adrenoceptors in activation of vascular smooth muscle. J. Cardio. Pharmacol. 4: 528C-528G (1982).
- 108 Vanhoutte, P.M.: Calcium-entry blockers, vascular smooth muscle and systemic hypertension. Am. J. Cardiol. 55: 17E-23E (1985).
- 109 Vatner, S.L.; Fagani, L.; Landers, A.T.; Pasipoularides, A.F.: Alpha adrenergic vasoconstriction and nitroglycerin vasodilation of large coronary arteries in the conscious dog. J. Clin. Invest. 65: 5-14 (1980).
- 110 Warsaw, L.H.; Root, E.T.; Halpern, W.: Effects of antihypertensive drug therapy on the morphology and mechanics of resistance arteries from spontaneously hypertensive rats. Blood Vessels 17: 257-270 (1980).
- 111 Wei, J.W.; Janis, L.A.; Daniel, F.F.: Studies of subcellular fractions of mesenteric arteries of spontaneously hypertensive rats: alterations in both calcium uptake and enzyme activities. Blood Vessels 13: 293-306 (1976).

- 112 Weinheimer, C.; Colenhofen, K.; Mandrek, K.: Comparison of the inhibitory effects of nifedipine, nitroglycerin and nitroprusside sodium on different types of activation in canine coronary arteries, with comparative studies in human coronary arteries. *J. Cardiovasc. Pharmac.* 5: 989-997 (1983).
- 113 Whall, C.W.; Meyers, M.H.; Halpern, A.: Norepinephrine sensitivity, tension development and neuronal uptake in resistance arteries from spontaneously hypertensive and normotensive rats. *Blood Vessels* 17: 1-15 (1980).
- 114 Whall, C.W.; Havlik, R.J.; Halpern, A.; Fohr, E.F.: Potassium depolarization of adrenergic varicosities in resistance arteries from SHR and WKY rats. *Blood Vessels* 20: 23-33 (1983).
- 115 Zimmerman, A.F.L.; Hülsmann, W.G.: Paradoxical influence of calcium ions on the permeability of the cell membranes of the isolated rat heart. *Nature* 211: 646-647 (1966).
- 116 Zsoter, T.T.; Wolchinsky, C.; Fenein, A.F.; Ho, L.C.: Calcium kinetics in the aorta of spontaneously hypertensive rats. *Cardiovasc. Res.* 11: 353-357 (1977).

Lebenslauf

Geboren am 29. Januar 1960 in Rosenheim, als Sohn von Josef Steindl, Schmiedemeister, und Hildegard Steindl, geb. Weileder.

1966 Einschulung in die Volksschule Antwort/Endorf

1970 Übertritt in das Ludwig-Thoma-Gymnasium Prien a. Ch.

1979 Abitur am LTG Prien a. Ch.

1980 Mai Beginn des Medizinstudiums an der Ludwig-Maximilians-Universität München

1982 März Ablegung der ärztlichen Vorprüfung

1983 März Ablegung des 1. Teils der ärztlichen Prüfung

1983 Mai Beginn der Promotionsarbeit

1985 März Ablegung des 2. Teils der ärztlichen Prüfung

1986 April bestehen des 3. Teils der ärztlichen Prüfung,
nach Ableistung des Praktischen Jahrs in
Innerer Medizin (Traunstein), Chirurgie
(München Innenstadt) und Radiologie (München GH)

1986 16. Mai Approbation als Arzt

1986 ab 1. Juli als Zivildienst leistender Arzt am
Zentrum für Innere Medizin der Universitätsklinik
Lahnberge, Marburg/Lahn, tätig.

